

Федеральная служба по надзору в сфере
защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральное государственное учреждение науки
«Федеральный научный центр медико-профилактических
технологий управления рисками здоровью населения»

**Н.В. Зайцева, М.А. Землянова,
В.Б. Алексеев, С.Г. Щербина**

**ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
И ГИГИЕНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ХРОМОСОМНЫХ
НАРУШЕНИЙ У НАСЕЛЕНИЯ И РАБОТНИКОВ В УСЛОВИЯХ
ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
С МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ
(на примере металлов, ароматических
углеводородов, формальдегида)**

Монография

Пермь
2013

УДК 614.878]:661.7+669

ББК 51.1(2Рос),0+52.84

Ц74

Рецензент

чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор *В.А. Демаков*

(директор Института экологии и генетики микроорганизмов

Уральского отделения РАН, зав. лабораторией химического мутагенеза)

Ц74 Цитогенетические маркеры и гигиенические критерии оценки хромосомных нарушений у населения и работников в условиях воздействия химических факторов с мутагенной активностью (на примере металлов, ароматических углеводородов, формальдегида) / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Б. Алексеев, С.Г. Щербина. – Пермь: Книжный формат, 2013. – 222 с.

ISBN 978-5-91754-147-1

Рассмотрены особенности гигиенической индикации цитогенетических нарушений при воздействии химических факторов с мутагенной активностью. Представлены комплексы маркеров экспозиции и маркеров эффектов, их критериальные параметры в условиях устойчивого воздействия химических мутагенов как факторов риска развития цитогенетических нарушений и репродуктивных потерь (металлов, ароматических углеводородов, формальдегида и его производных и др.) при различных путях поступления в организм.

Выявлены особенности воздействия химических веществ с мутагенной и репротоксикантной активностью на организм матери и плода, детей и подростков на основании эпидемиологических и углубленных исследований. Описаны нарушения репродуктивного здоровья и цитогенетические маркеры эффекта у работников при воздействии химических мутагенов и репротоксикантов производственной среды (на примере металлургического, химического, текстильного производства).

Использование комплекса цитогенетических маркеров и гигиенических критериев оценки хромосомных нарушений в условиях воздействия химических факторов риска предназначено для осуществления на практике гигиенических исследований и экспертизы в рамках системного анализа причинно-следственных связей «среда – здоровье».

Предназначено для использования специалистами органов и организаций системы Роспотребнадзора, научно-исследовательских институтов, работающих в области профилактической медицины, гигиены окружающей среды и защиты прав потребителей, при повышении квалификации врачей различных профилей, обучении студентов медицинских вузов.

УДК 614.878]:661.7+669

ББК 51.1(2Рос),0+52.84

ISBN 978-5-91754-147-1

© Н.В. Зайцева, М.А. Землянова,
В.Б. Алексеев, С.Г. Щербина, 2013

© ФБУН «Федеральный научный центр
медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения», 2013

Federal Service for Supervision of Consumer
Rights Protection and Human Welfare
Federal State Research Institution
“Federal Research Center for Medical and Preventative Technologies
of Public Health Risk Management”

**N.V. Zaitseva, M.A. Zemlynova,
V.B. Alekseyev, S.G.Scherbina**

**CYTOGENETIC MARKERS AND HYGIENIC CRITERIA
FOR ASSESSMENT OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES
IN RESIDENTS AND WORKERS EXPOSED
TO CHEMICAL MUTAGENS
(THE CASE STUDY OF METALS, AROMATIC
HYDROCARBONS AND FORMALDEHYDE)**

Monograph

Perm
2013

УДК 614.878]:661.7+669

ББК 51.1(2Рос),0+52.84

Ц74

Reviewer

A.M. Russian Academy of Sciences,

Doctor of Medical Science, Professor V.A. Demakov

(Director, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms,
Ural Branch of RAS, Chief of Laboratory, Chemical Mutagenesis)

Ц74 **Cytogenetic** markers and hygienic criteria for assessment of chromosomal abnormalities in population and workers exposed to environmental and workplace hazards / N.V. Zaitseva, M.A. Zemlyanova, V.B. Alekseyev, S.G. Scherbina. – Perm: Knizhniy Format, 2013. – 222 pp.

ISBN 978-5-91754-147-1

This monograph focuses on characteristics of hygienic indication of cytogenetic abnormalities induced by environmental factors and chemical exposures in the workplace. It looks at exposure markers and effect markers, their test parameters in the conditions of continuous chemical exposure as a risk factor inducing cytogenetic abnormalities and reproductive damages (metals, aromatic hydrocarbons, formaldehyde and its derivatives, etc.), including different routes of entry into the body.

We have described the effects of chemical substances with mutagenic and reprotoxic activity on the health of the mother and the fetus, and of children and teenagers based on epidemiological and in-depth studies. The monograph shows reproductive system disorders and cytogenetic effect markers in workers exposed to chemical mutagens and workplace toxicants.

Cytogenetic markers and hygienic assessment criteria of chromosomal abnormalities induced by chemical exposure are used in hygienic studies and testing as part of system-oriented analysis of cause-effect relationship between the environment and health.

The purpose of the materials is to be used by Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, preventive medicine, environmental hygiene and consumer protection research institutes, for advanced training of multidisciplinary healthcare professionals, and for training of medical students.

УДК 614.878]:661.7+669

ББК 51.1(2Рос),0+52.84

ISBN 978-5-91754-147-1

© N.V. Zaitseva, M.A. Zemlyanova,
V.B. Alekseyev, S.G. Scherbina, 2013

© Federal State Research Institution
“Federal Research Center for Medical and
Preventative Technologies of Public Health
Risk Management”, 2013

Оглавление

Введение	9
Глава 1. Химические мутагены и репротоксиканты как факторы риска развития цитогенетических нарушений у населения	12
1.1. Специфичность и особенности химического мутагенеза.....	12
1.2. Хромосомные нарушения у населения в условиях воздействия химических мутагенов.....	31
1.3. Репротоксичность химических соединений	35
1.4. Химические мутагены и репротоксиканты объектов окружающей и производственной среды как факторы риска развития цитогенетических нарушений и репродуктивных потерь	50
1.5. Методы исследования мутагенной активности химических соединений и генетического мониторинга популяции человека	55
Глава 2. Цитогенетические маркеры эффекта при воздействии химических мутагенов	74
2.1. Ароматические углеводороды как факторы риска цитогенетических нарушений у населения	74
2.2. Цитогенетическая индикация негативных эффектов воздействия формальдегида при экзогенном поступлении в организм.....	89
2.3. Цитогенетические маркеры эффекта у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды металлами	98
Глава 3. Цитогенетические маркеры эффекта при воздействии химических мутагенов и репротоксикантов на организм матери и плода	106

Глава 4. Маркеры реализации врожденных пороков развития и репродуктивной патологии, ассоциированных с воздействием химических факторов среды обитания	123
4.1. Проблема врожденных пороков развития (киматопатий).....	123
4.2. Влияние химических факторов риска на состояние репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста.....	134
Глава 5. Нарушение репродуктивного здоровья и цитогенетические маркеры эффекта у работников при воздействии химических мутагенов и репротоксикантов производственной среды (на примере металлов, ароматических углеводородов, формальдегида).....	148
5.1. Современные аспекты нарушений репродуктивного здоровья у работников в условиях воздействия химических мутагенов и репротоксикантов производственной среды.....	148
5.2. Влияние химических факторов производственной среды на репродуктивное здоровье женщин – работниц предприятий химической и металлургической промышленности	160
5.3. Влияние факторов производственной среды на репродуктивное здоровье женщин – работниц предприятий текстильной промышленности	173
Библиографический список.....	180

Table of Contents

Introduction.....	9
Chapter 1. Chemical mutagens and reprotoxicants as risk factors inducing cytogenetic disorders in population	12
1.1. Specificity and characteristics of chemical mutagenesis.....	12
1.2. Induction of chromosomal abnormalities in population by chemical mutagens.....	31
1.3. Reprotoxic properties of chemical compounds	35
1.4. Chemical mutagens and reprotoxicants in the human and industrial environment as risk factors inducing cytogenetic abnormalities and reproductive damages.....	50
1.5. Research methods in studies of mutagenic activity of chemical compounds and genetic monitoring of the human population	55
Chapter 2. Cytogenetic markers in detecting the effect of exposure to chemical mutagens	74
2.1. Aromatic hydrocarbons as risk factors inducing cytogenetic abnormalities in population	74
2.2. Cytogenetic indication of exposure to exogenous formaldehyde	89
2.3. Cytogenetic effect markers in children exposed to metals in air and drinking water	98
Chapter 3. Cytogenetic effect markers in exposure of the mother and the fetus to chemical mutagens and reprotoxicants	106
Chapter 4. Realization markers for congenital anomalies and reproductive pathologies associated with chemical exposure	123
4.1. Congenital anomalies (cenesthopahty) – scope of the problem.....	123

4.2. Reproductive health effects of chemical exposure in women of fertile age	134
Chapter 5. Reproductive health damages and cytogenetic effect markers in workers exposed to chemical mutagens and workplace reprotoxicants (the case study of metals, aromatic hydrocarbons and formaldehyde)	148
5.1. Modern aspects of reproductive abnormalities in women exposed to chemical mutagens and workplace reprotoxicants	148
5.2. The effect of workplace chemical hazards on reproductive health of female workers in the chemical and metallurgy industries	160
5.3. The effect of workplace hazards on reproductive health of female workers in the textile industry	173
References.....	180

Введение

Основной целью государственной политики в области охраны здоровья граждан Российской Федерации являются профилактика, сохранение и укрепление здоровья, работоспособности и продление активной жизни. Достижение этой цели обусловит и снижение уровня заболеваемости и смертности населения.

Сохранение и укрепление здоровья нации требуют системного подхода к формированию профилактической среды как основы общественного здоровья. В Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года указывается на необходимость развития исследований в рамках задач платформы «профилактическая среда», что обусловлено продолжающимся ухудшением состояния здоровья населения Российской Федерации, происходящим под воздействием неблагоприятных факторов среды обитания (как природного характера, так и антропогенного), и увеличением распространенности экологически зависимых заболеваний неинфекционной этиологии.

По последним данным Всемирной организации здравоохранения вклад факторов окружающей среды в состояние здоровья составляет 25–30 %. Воздействие атмосферного воздуха ежегодно приводит к смерти от 200 до 570 тысяч человек, и на долю этого фактора приходится около 0,4–1,1 % всех случаев смерти в год. По данным Организации Объединенных Наций от 25 до 33 % регистрируемых в мире заболеваний напрямую связаны с низким качеством среды обитания.

В связи с этим процессы развития и использования критически важных биомедицинских технологий и компетенций для выявления и оценки негативных последствий для здоровья, связанных с воздействием факторов среды обитания, в том числе обладающих мутагенной активностью, приобретают особую актуальность.

Своевременное и корректное выявление химических мутагенов для запрета или ограничения их использования – одна из основных задач в области гигиены окружающей среды и профилак-

тической медицины [33, 184, 191, 192, 229]. Это важно и для прогноза канцерогенной активности факторов, поскольку положительные результаты анализа мутагенной активности химических соединений рассматривают в качестве прогностических показателей наличия у них канцерогенных свойств.

В современных популяционных токсико-генетических исследованиях интенсивно разрабатываются подходы к оценке генетического здоровья населения, находящегося в условиях экспозиции химических факторов. Такие исследования проводятся, как правило, на контингентах, имеющих контакт с генотоксикантами в условиях производства. Вместе с тем до сих пор дискутируется проблема оценки кластогенного действия промышленных загрязнений в приложении к большим группам людей, не контактирующих с генотоксикантами профессионально, но проживающих в условиях реальной мутагенной нагрузки.

В научной литературе практически отсутствуют сведения о результатах цитогенетического мониторинга генотоксических эффектов в разных группах населения крупного промышленного региона, выполненного на протяжении достаточно большого временного интервала и охватывающего локальные территории с различающимися параметрами экологического состояния среды. Очевидна необходимость создания методологических принципов регионального цитогенетического мониторинга для осуществления экспертной оценки состояния среды на основании изучения биомаркеров эффекта.

Анализ состояния и динамики токсико-генетических процессов, происходящих у населения, находящегося на территориях с промышленно-напряженной экологической ситуацией, может служить вариантом своеобразной модели при оценке комплексного влияния экстремальных условий на генотип человека и способствовать разработке принципов прогнозирования отдаленных биомедицинских последствий и управления здоровьем населения.

В рамках этого направления специалистами ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» для методического обеспечения исследований создана система высокочувствительных и се-

лективных методов определения в объектах среды обитания и биологических средах порядка 20 химических соединений, обладающих мутагенной активностью, в том числе металлов (никеля, хрома, марганца, кадмия, меди, свинца), ароматических углеводородов (бензола, этилбензола, стирола, крезолов, фенола), алифатических альдегидов (формальдегида), хлорорганических соединений (дихлорбромметана, дибромхлорметана, тетрахлорметана) и других соединений. Методические разработки основаны на использовании современных физико-химических методов анализа – газовой хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, атомно-абсорбционного анализа, масс-спектрометрии со связанной плазмой (ICP-MS), хромато-масс-спектрометрии.

В результате выполненных направленных исследований обоснованы и активно внедряются в практику гигиенических исследований и экспертиз порядка 30 цитогенетических маркеров эффекта и их критериальные уровни, отражающие развитие генетических и хромосомных нарушений в условиях устойчивой экспозиции химических факторов риска (более 30 веществ).

Имеются обоснованные прогнозы о том, что достижения клеточно-молекулярной биологии смогут полноценно сформировать базис персонализированной медицины будущего, основанной на прогностическом и профилактическом принципах, что позволит раскрыть потенциальные и адаптационные возможности организма и увеличить продолжительность активной жизни населения. Все это потребует создания новых и усовершенствования существующих социальных и правовых норм.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей, предоставившим материалы для подготовки настоящей монографии: д-ру биол. наук Т.С. Улановой, канд. техн. наук Д.А. Кирьянову.

Глава 1

Химические мутагены и репротоксиканты как факторы риска развития цитогенетических нарушений у населения

1.1. Специфичность и особенности химического мутагенеза

Под мутагенной активностью химических факторов в настоящее время понимают способность оказывать повреждающее действие на генетические структуры организма и увеличивать частоту мутаций в соматических и половых клетках человека [234]. Первые затрагивают жизнедеятельность настоящего организма, а вторые проявляются в последующем поколении.

Мутация – внезапное изменение в наследственных структурах (ДНК, ген, хромосома, геном). Генетический материал организован в иерархию структурно-функциональных единиц – от молекулярных сайтов внутри гена до целых хромосом и геномов. Соответственно существуют разные типы мутаций: от генных до геномных.

Мутации делятся на три больших класса: генные, хромосомные, геномные.

Генная мутация – изменение последовательности нуклеотидов в определенном участке молекулы ДНК. Мутации, связанные с изменением числа хромосом в кариотипе, относят к геномным, с изменением структуры хромосом (хромосомные перестройки – делеция, дупликация, инверсия, транслокация; или аберрации) – к хромосомным. Мутации могут выражаться в нарушении количества хромосом (гиперплодия – увеличение числа хромосом и гипоплодия – потеря отдельных хромосом хромосомного набора), в их структурных аномалиях, в изменении структуры генов [221].

Показано, что мутации хромосом в половых или зародышевых клетках ведут к образованию неполных гамет, в результате которых

может произойти рождение детей с хромосомными аномалиями или синдромами [21, 391]. Мутации хромосом в соматических клетках способствуют образованию неспецифических хромосомных аномалий в виде хромосомных и/или хроматидных пробелов, разрывов, обменов, которые не сопровождаются определенными клиническими проявлениями. Подобные мутации не наследуются [21], но могут проявляться при воздействии на организм ребенка различных мутагенных факторов [287].

Спонтанная частота мутаций отдельных генов у человека в пересчете на один ген крайне низка и составляет около одной мутации на 100 тысяч генов. Общая частота геномных и хромосомных мутаций в соматических клетках человека составляет около 1 %, в зародышевых – около 0,5 %. Суммарно частота доминантных мутаций в популяции человека равна 1 %, рецессивных – 0,25 %, мутаций хромосом – 0,34 %. Доля людей с врожденными дефектами, которые могут проявляться в разных возрастных категориях, составляет около 10,6 % [250].

Генотоксичность – это способность различных факторов (химических, физических, биологических) оказывать повреждающее действие на генетические структуры организма (мутации). Химические агенты инициируют последовательность событий, которая начинается с рецептора, сдерживающего или активирующего генную и протеиновую экспрессию [237].

Установлено, что мутагенной активностью обладают несколько тысяч химических соединений. Исследованиями доказано, что факторы химического происхождения на несколько порядков превышают активность физических факторов (ионизирующая радиация), часто обладают значительно более специфическим и тонким действием на структуру клетки, зависящим от природы объекта и стадии развития клетки [191]. При взаимодействии химических мутагенов с компонентами наследственных структур (ДНК и белками) возникают первичные повреждения последних. В дальнейшем эти первичные повреждения ведут к возникновению мутаций.

Способность химических веществ вызывать мутации открыта в 1932 году В.В. Сахаровым (действием йода на дрозофилы). Приоритет открытия большинства известных в настоящее время хими-

ческих мутагенов, в том числе и наиболее эффективных, широко используемых во всем мире – формальдегида, уретана, этиленмина, окиси этилена, диэтилсульфата, диметилсульфата, принадлежит русскому генетику И.А. Рапопорту. Исторические эксперименты и теоретические построения по индуцированному мутагенезу значительно опередили работы по выяснению природы генетического материала хромосом. Однако после 1953 года, когда в работе Д. Уотсона и Ф. Крика было сделано предположение о двухспиральной структуре молекулы ДНК, о полуконсервативном характере репликации и о возможной молекулярной природе мутаций, открылась возможность для конкретных исследований как характера повреждений в ДНК, индуцируемых различными мутагенами, так и реальных механизмов репарации этих повреждений [81, 82].

В настоящее время список химических мутагенов насчитывает десятки веществ по числу главных функциональных центров и десятки в расчете на их производные, вместе с тем накапливаются новые сведения о тонкостях действия мутагенов, поэтому систематика их, основанная на особенностях химического строения, взаимодействия с генетическим материалом, своеобразии биологического эффекта, представляет определенные трудности [92, 353, 382, 410].

Химические мутагены делят на мутагены прямого действия (соединения, реакционная способность которых достаточна для непосредственного взаимодействия с ДНК и изменения ее химической структуры) и мутагены непрямого действия (промутагены) – вещества, которые сами по себе инертны, но претерпевают в организме метаболическую активацию, в основном в результате ферментативного окисления системой микросомных многоцелевых оксидаз. В дальнейшем эти первичные повреждения ведут к возникновению мутаций [15].

Характеризуя механизм генотоксичности, следует отметить, что некоторые химические вещества реагируют непосредственно с ДНК, большинство из них требуют метаболической активации. В других случаях генотоксичность передается в результате взаимодействия побочных продуктов или соединений с межклеточными липидами, белками или кислородом.

Бесчисленное множество химических мутагенов по-разному взаимодействуют с молекулой ДНК [155, 166]. Спектры их биологического действия различны, хотя и обнаруживают частичное перекрытие.

Мишенью действия мутагенов в клетке являются ДНК и некоторые белки. К ним относят основные белки, играющие структурную роль в организации генома или принимающие участие в репликации, рекомбинации или репарации. При взаимодействии химических мутагенов с компонентами ДНК и белками возникают первичные повреждения последних. Ряд мутагенов вызывают мутации, не связываясь ковалентно с ДНК. В этом случае матричный синтез на ДНК протекает с ошибками. В синтезируемой нити ДНК оказывается на один нуклеотид больше или меньше обычного, и возникают мутации. При действии мутагенов, ингибирующих синтез предшественников ДНК, происходит замедление или даже остановка синтеза ДНК. В этих условиях повышается вероятность того, что реакционная система клетки может пропустить отсутствующий нуклеотид либо включить вместо отсутствующего нуклеотида другой, ошибочный. Следствием обоих событий является мутация [125].

Исследованиями ряда авторов установлено, что химические мутагены инициируют последовательность событий, которые начинаются с рецептора, сдерживающего/активизирующего генную и протеиновую экспрессию. Экспрессия гена – активизация транскрипции гена, в процессе которой на смысловой нити ДНК синтезируется мРНК. Поскольку мРНК – предшественники ферментов, измерение их относительного содержания в образцах ткани или клеток, подверженных действию токсиканта, показывает потенциальное вовлечение генов в этиологию токсичности. Формирующиеся генные и хромосомные мутации при воздействии генотоксикантов не передаются по наследству, однако могут способствовать тяжелым генетическим последствиям: спонтанным абортам, развитию врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений, злокачественных новообразований [165, 234].

По времени действия на генетический аппарат клеток химические мутагены могут быть разделены на два типа: действующие

на покоящуюся ДНК и способные вызывать мутации лишь во время репликации (удвоения) ДНК [141].

Мутагены первого типа способны присоединять к азотистым основаниям и фосфатным группам в ДНК разнообразные группировки атомов. После этого либо изменяются кодирующие свойства ДНК и во время ее репликации напротив измененных оснований встраиваются неправильные основания, либо происходит разрыв остова молекул ДНК, что может, в частности, приводить к возникновению хромосомных перестроек. После действия многих мутагенов часть азотистых оснований может быть утеряна, и тогда образовавшиеся бреши могут занимать любые основания, что опять-таки приводит к нарушению смысла генетической записи. Возникшие при этом изменения проявляются в замене аминокислот в белках, строящихся под контролем поврежденного гена.

К мутагенам второго типа относятся разнообразные соединения, близкие или аналогичные по структуре азотистым основаниям, и другие вещества, соединяющиеся с ДНК и мешающие правильной ее репликации. Некоторые из них приводят к вставке в ДНК лишних оснований или выпадению из ее молекул отдельных звеньев – нуклеотидов (так называемых мутаций сдвига чтения). Наконец, известны химические мутагены, действующие главным образом во время репликации ДНК, но способные оказывать мутагенное воздействие и на покоящуюся ДНК. Воздействие таких химических соединений приводит к мощному увеличению частоты мутирования.

Среди химических мутагенов экзогенного происхождения наиболее обширен класс электрофильных алкилирующих мутагенов, к которым относят не только типичные алкилирующие агенты (диазоалканы, эфиры серной кислоты и алкансульфокислот), но и эфиры фосфорной и азотной кислот, аминоэтилирующие реагенты (2-хлорэтиламин, этиленимин и их производные), оксиэтилирующие агенты (этиленоксид и его производные) и альдегиды.

Алкилирующие агенты (alkylating agents) – это вещества, под действием которых происходит спонтанный (без участия ферментативных систем организма) перенос алкильных групп этих хими-

ческих соединений на биологические макромолекулы, в том числе и ДНК. В результате происходит связывание с молекулами ДНК и предотвращается полное отделение двух цепей молекул ДНК друг от друга в процессе деления клеток.

К этому же классу мутагенов относят N-нитрозо-N-алкиламида карбоновых кислот, N-нитрозо-N-алкилуретаны, N-нитрозо-N-алкилмочевины, N-алкил-N-нитрозо-N'-нитрогуанидины, являющиеся, по-видимому, наиболее активными из известных мутагенов. Эти соединения сами по себе лишены алкилирующих свойств, но при их гидролитическом распаде образуются активные алкилдиазогидроксиды [131]. Основные классы алкилирующих агентов представлены в табл. 1.1.

Таблица 1.1

Основные классы алкилирующих агентов

Класс	Представитель	Структурная формула
Иприты сернистые	Иприт	$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2=\text{S}$
Иприты азотистые	Азотистый иприт	$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2-\text{HN}$
Эпоксиды	Этиленоксид	$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$
Тиленимины	Этиленимин	$\text{C}_2\text{H}_5=\text{N}$
	Триэтиленмеламин	$\text{C}_3\text{N}_6(\text{CH}_2)_6$
Алкилалкан-сульфонаты	Этилметансульфонат	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OSO}_2\text{CH}_3$
	Метилметансульфонат	$\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{CH}_3$
б-Лактоны	б-Припиолактон	$\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$
Диазосоединения	Диазометан	$\text{CH}_2\text{N}=\text{N}$
Нитрозосоединения	N-Нитрозо-N-метилуретан	
	Диэтилнитрозамин	$(\text{CH}_3)_2\text{N}_2\text{O}$
	N-Метил-N-нитро-N-нитрозуанидин	$\text{CH}_3\text{N}(\text{NO})\text{C}(=\text{NH})\text{NHNO}_2$

В структурах химических соединений, приведенных в таблице, можно выявить различия по двум признакам, роль которых в мутагенной активности алкилирующих агентов была неоднократно подтверждена экспериментально. Один из признаков относится к типу переносимых алкильных групп: метильной, этильной или более сложной. Другой отличительный признак – число алкильных групп, которые отдает одна молекула алкилирующего

агента. Это свойство называется функциональностью соединения. Так, среди азотистых ипритов $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ – монофункционален, $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ – бифункционален, а $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_3$ – трифункционален.

Главным источником мутаций, возникающих под действием алкилирующих агентов, является алкилирование О-6 в гуанине и О-4 в тимине ДНК. Другими сайтами, алкилирование которых реже приводит к мутациям, могут быть N-3 гуанина, N-1, N-3 и N-7 аденина, N-3 цитозина, а также N-3 и N-4 тимина. При этом спектр мутаций, возникающих под действием любого алкилирующего агента, как правило, специфичен.

Благодаря функционированию репаративных систем клетки к возникновению мутаций приводит лишь небольшая часть алкилираний ДНК. Поэтому частота реакций между алкилирующим агентом и ДНК не связана простой зависимостью с их мутагенной активностью.

В классификации, которая нашла наиболее широкое распространение, различают следующие основные группы химических мутагенов [169]:

- ингибиторы синтеза предшественников нуклеиновых кислот (ферменты, синтезирующие компоненты ДНК);
- аналоги азотистых оснований: нитро- и нитрозосоединения (азотистая кислота, нитрозоамины, нитрозоамиды);
- алкилирующие агенты (иодацетамид, изопропилбромид, диазоалканы; эфиры серной, фосфорной, азотной кислот и алкансульфо кислот; 2-хлорэтиламин, этиленимин и их производные; этиленоксид и его производные; формальдегид и его производные), из всех обнаруженных на сегодняшний день мутагенов они считаются наиболее сильными;
- окислители, восстановители, свободные радикалы (свободные формы кислорода, нитраты, нитриты);
- пестициды (гербициды, фунгициды);
- акридиновые красители (профлавин, акридиновый оранжевый).

Согласно другой классификации, по происхождению химические мутагены можно разделить на три основные группы [147]:

- органические и неорганические соединения естественного происхождения (оксиды азота, нитриты, нитраты, алкалоиды и др.);
- продукты переработки природных соединений на энергоёмких производствах (полициклические ароматические углеводороды, соли тяжелых металлов и др.);
- продукты химического органического синтеза, прежде не встречавшиеся в природе, а следовательно, представляющие опасность для здоровья, так как к ним не выработаны естественные эволюционные механизмы защиты: пестициды, полихлорбифенилы, некоторые лекарственные препараты.

В настоящее время установлено наличие химических мутагенов в 10 классах химических соединений. К ним относятся ароматические циклы, эфиры, галогенированные алифатические и ароматические углеводороды, нитрозамины, эфиры фталевой кислоты, некоторые фенолы, полихлорированные дифенилы и ароматические полициклы. Кроме этого, появлению хромосомных aberrаций способствуют различные химические вещества, которые не являются мутагенами, но нарушают нормальную жизнедеятельность клеток (ионы тяжелых металлов, альдегиды, окислители, дисбаланс эссенциальных микроэлементов и др.), что способствует мутагенезу.

В теории повреждения ДНК в настоящее время известно несколько механизмов мутагенеза. Так, обширный класс алкилирующих соединений может производить алкилирование (присоединение метильной или этильной группы) в некоторых позициях к азотистым основаниям (чаще всего, к гуанину) или к фосфатным группам полинуклеотидной нити [20, 21, 22]. Алкилированные азотистые основания за счет гидролиза выщепляются из цепочки ДНК, вследствие чего появляются апуриновые или апиримидиновые сайты. В таких сайтах далее может идти гидролиз нестабильных дезоксирибозидных остатков, и в результате возникают однонитевые разрывы в ДНК. Разрывы могут быть следствием гидролиза после алкилирования фосфатных групп [152, 165, 234].

Бифункциональные алкилирующие соединения (серный и азотный иприт) своими двумя алкильными группами могут алкилировать сразу два гуанина из двух комплементарных нитей ДНК, образуя при этом внутримолекулярную сшивку [154].

Как видно, большинство первичных изменений в ДНК, вызываемых мутагенами, сами по себе еще не мутации, т. е. не являются изменениями в последовательности нуклеотидов. Эта последовательность может быть изменена только после прохождения поврежденной молекулы через этап репликации. Так, при репликации молекулы, в одну из нитей которой встроена молекула акридинового красителя, против этой поврежденной нити строится комплементарная ей цепочка, содержащая лишний нуклеотид, вставленный против места, где в поврежденной цепи интеркалирована молекула акридина. Такая вставка нуклеотида, закрепляющаяся в обеих нитях молекулы после еще одной репликации, – это уже мутация, обозначаемая как «сдвиг рамки считывания» (frame shift). Сшивки в молекуле ДНК обычно летальны, так как не позволяют осуществлять нормальную репликацию из-за невозможности расплетения нитей в месте сшивки [128, 239]. Однако в работах других авторов указывалось, что клетка способна к репарации повреждений в ДНК, вызванных действием мутагенов [339].

В большинстве случаев первичных повреждений после первой же репликации (если они не были репарированы до репликации) напротив них во вновь синтезированной нити ДНК появляется брешь. Установлено, что именно состояние такого разрыва в одной из комплементарных нитей ДНК и является потенциальным повреждением, которое при одних условиях может быть репарировано, а при других – превращается в двунитевый разрыв в молекуле ДНК (хроматидный разрыв) [134]. А. Bender с соавторами считают, что при разрыве в одной из нитей двунитевой молекулы ДНК неповрежденная нить может разрезаться напротив разрыва ДНК-азой, специфичной для однонитевой ДНК [273, 275]. Полагается, что такой механизм материализует идею резонансного мутагенеза, переноса повреждения с поврежденной нити на неповрежденную.

По мнению других авторов, обменные перестройки при воздействии самыми разными мутагенами возникают благодаря одному и тому же механизму, характеризующемуся воссоединением концов появляющихся разрывов [229]. Условием этого является тесная пространственная ассоциация между участками хроматид одной хромосомы или разных хромосом. При наличии такой ассоциации возникающие в хроматидах разрывы воссоединяются подобно тому, как это происходит при кроссинговере [33].

Разные исследователи неоднократно обращали внимание на сходство между процессом кроссинговера и образованием обменных перестроек при контакте хроматид. Впервые такую мысль высказали А.С. Серебровский и Н.П. Дубинин (1929), а затем «Обменную гипотезу» о механизме возникновения перестроек предложил С. Ривелл (1955, 1974) [81]. Результаты, полученные И.Я. Беляевым и А.П. Акифьевым (1988), свидетельствуют о плодотворности сопоставления этих двух процессов.

Ассоциации между участками хроматид одной хромосомы или разных хромосом могут устанавливаться между районами хромосом, содержащими высокоповторяющиеся последовательности ДНК. Такие последовательности сосредоточены в гетерохроматиновых районах хромосом – в прицентромерном и интерколярном структурном гетерохроматине. Именно для гетерохроматиновых районов неоднократно описаны цитологически наблюдаемые ассоциации негомологичных хромосом.

Образование хромосомных aberrаций возможно не только на основе рекомбинации в районах локализации высокоповторяющихся не кодирующих последовательностей ДНК, но и на основе рекомбинации между повторяющимися генами, при наличии дубликаций в геноме [233]. Также основой для возникновения хромосомных перестроек по рекомбинационному механизму может быть присутствие в геноме значительного числа копий различных мобильных элементов [224].

Хромосомные aberrации, индуцированные химическими факторами, возникают почти исключительно в S-фазе, независимо от того, на какой стадии цикла клетка подвергалась воздействию, т.е. большинство aberrаций будет хроматидного типа [203].

Среди наиболее распространенных химических мутагенов в объектах окружающей и производственной среды выделяют следующие:

♦ **свинец** и его соединения оказывают прямое генотоксическое и мутагенное действие в токсических дозах [45, 55, 294]. Свинец способен индуцировать хромосомные аберрации, микроядра и нарушение сестринского хроматидного обмена в клетках периферической крови [395]. Отмечена способность свинца, обладающего большим сродством к электрону, блокировать поступление в клетку кальция на рубеже внешней клеточной мембраны. Ингибирующее действие на процесс синтеза ДНК и РНК объясняется подавлением им активности полимераз [244];

♦ **марганец (Mn^{2+})** является слабым мутагеном, но эти свойства значительно актуализируются в процессах коканцерогенеза, индуцированного алифатическими и ароматическими соединениями [21, 294];

♦ **хром (Cr^{6+})** способен вызывать значительные изменения в хроматидах при хроническом воздействии, что свидетельствует о его мутагенности и канцерогенности, причем механизм генотоксического действия связан с процессами подавления стабильности синтеза ДНК и активацией оксидативного повреждения ДНК и апоптоза [56, 206, 250, 294, 355]. Цитогенетические изменения в клеточных культурах, такие как повышенная частота хромосомных разрывов и микроядра, позволяют предположить, что они связаны с двунитевыми разрывами ДНК, образующимися при механизме, зависящем от клеточной репликации в G2-фазе клеточного цикла. Последние данные свидетельствуют об участии рассогласования репарации ДНК в формировании двунитевых разрывов. Так, мутагенные аддукты аскорбат-хром-ДНК приводят к ошибкам ремонта двунитевых разрывов через негомологичное конечное присоединение [331];

♦ **хром (Cr^{3+})** способен оказывать мутагенное воздействие на клетки млекопитающих. Приводит к изменениям со стороны соматических и зародышевых клеток, проявляющимся в виде внутривитальных структурных перестроек (сестринские хроматидные обмены) и хромосомных аберраций [304, 367]. Генотоксич-

ность Cr^{3+} доказана также в опытах на тест-системах [280] и в нарушениях процессов репликации ДНК [378], выполненных *in vitro*;

♦ **никель (Ni^{2+})** – соединения никеля обычно не влияют на частоту хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека, клетках костного мозга мышей, но увеличивают частоту появления микроядер [75]. Генотоксический эффект реализуется в основном на клеточном и субклеточном уровнях в виде индукции свободнорадикальных процессов и разрывов ДНК, изменяя химические свойства РНК и нуклеопротеидов при комплексообразовании; может вызвать мутацию Rb-гена, что приводит к клонированию мутировавшего гена [75, 350]. Растворимые и плохо растворимые в воде соединения никеля вызывают разрывы ДНК и образование ДНК-белковых связей, повышение частоты обмена сестринских хроматид и хромосомные aberrации, которые наиболее ярко выражены в гетерохроматиновых участках хромосом. Образование микроядер связано с анеугенным и кластогенным действиями соединений никеля. Увеличение частоты хромосомных aberrаций наблюдалось в некоторых исследованиях в никельэкспонированных лимфоцитах [331];

♦ **кадмий (Cd^{2+})** и его соединения являются генотоксичными, индуцируют хромосомные aberrации в лимфоцитах человека. Наибольшей мутагенной активностью обладают цианидные комплексы кадмия [45, 185, 223]. Согласно экспериментальным данным, соли кадмия вызывают повышение частоты микроядер и хромосомных aberrаций. В клетках млекопитающих *in vitro* соединения кадмия вызывают разрывы ДНК и хромосомные aberrации и являются слабыми мутагенами, в то время как большинство бактериальных анализов показали, что соединения кадмия не обладают мутагенными свойствами. Растворимые и нерастворимые соединения кадмия, как правило, дают сопоставимые результаты в тестах генотоксичности при параллельных испытаниях. Поскольку соли кадмия не вызывают повреждения ДНК в клеточных экстрактах, генотоксичность кадмия должна быть объяснена косвенными механизмами. Часто обсуждаются механизмы, связанные с окислительным стрессом, ингибированием ДНК-репарационных систем, влиянием на клеточную пролиферацию и на функции супрессоров опухолей [331, 381];

♦ **цинк (Zn^{2+})** – в концентрациях, значительно превышающих физиологические уровни (более 200 мг/дм³), выступает в качестве комутагена и коканцерогена, в концентрациях на уровне физиологического оптимума (7 мг/дм³) Zn^{2+} обеспечивает стабилизацию генома и подавляет канцерогенное и мутагенное действие органических и неорганических соединений, в концентрациях ниже физиологического оптимума (менее 7 мг/дм³) усиливает репротоксичность химических веществ [45, 348];

♦ **медь (Cu^{2+})** – дефицит вызывает усиление перекисного окисления липидов и нарушение защиты цитоплазматических мембран от воздействия свободнорадикальных продуктов вследствие гипосинтеза церулоплазмينا – «экстраклеточной супероксиддисмутазы», что проявляется развитием генотоксичного синдрома (иммунодефицит и возрастание частоты спонтанного опухолеобразования). В целом физиологические концентрации меди способствуют стабилизации генома. Экспозиция повышенными дозами меди (более 1 ммоль) вызывает абберации митоза, что имеет опасные последствия для генома клеток [31, 43, 45];

♦ **дихлорбромметан ($CHClBr$), дибромхлорметан ($CHBr_2Cl$), тетрахлорметан (CCl_4)** обладают мутагенными свойствами [45, 296]. Дихлорбромметан вызывает хромосомные абберации в культивируемых клетках млекопитающих, обмен сестринских хроматид в культурах клеток человека [332];

♦ **бензол (C_6H_6)** – мутагенная активность является одним из свойств, обусловивших возможность эмбриотоксического действия бензола, и играет определенную роль в генезе изменений системы крови [50, 340]. Бензол вызывает серьезное повреждение ДНК в митохондриях, такое, что они полностью инактивируют её, тем самым вызывая сбой в работе клетки. Бензол вызывает повреждение клеток, образуя соединения с белками и ДНК и продуцируя реактивные формы кислорода, формирующие нестабильность ДНК и генома [185]. При хроническом воздействии бензол и/или его метаболиты в основном вызывают хромосомные абберации в лимфоцитах периферической крови и костного мозга [393];

♦ **толуол ($C_6H_5-CH_3$), ксилол ($C_6H_4-(CH_3)_2$)** обладают мутагенной активностью – способны изменить качественную или ко-

личественную характеристику генотипа (структуру отдельных генов, хромосом, их число) [200, 296]. Репродуктивная токсичность данных соединений наблюдается у экспонированных людей и экспериментальных животных (крыс). Цитогенетические исследования населения, подверженного профессиональному воздействию, показали увеличение хромосомных aberrаций, наличие микроядер и разрывы ДНК [333];

♦ **стирол (C_8H_8)** обладает эмбриотоксичным эффектом, а его метаболит, окись стирола, является мутагеном и реагирует с микросомами, белками и нуклеиновой кислотой клеток, вызывает хромосомные aberrации в соматических клетках лимфоцитов периферической крови [186, 230];

♦ **формальдегид (CH_2O)** – мутагенный эффект обусловлен прямым повреждением молекул ДНК и ингибированием ее репарации в результате реакции формальдегида с аденозином [98, 125, 379, 380]. Результаты эпидемиологических исследований, оценивающих прямой или косвенный репротоксический эффект воздействия формальдегида, показали рост числа спонтанных абортов, врожденных пороков развития, бесплодия и эндометриоза среди женщин, имевших профессиональный контакт с формальдегидом [335, 358, 376];

♦ **бенз(а)пирен ($C_{20}H_{12}$)** – мутагенная активность обусловлена способностью за счет гидроксирования одного из колец превращаться в реакционно-способный эпоксид, который алкилирует аминогруппу гуанина и других азотистых оснований и тем самым образует стойкие молекулярные комплексы с молекулой ДНК, что приводит к ее модификации [127];

♦ **окислы азота (III, V) (N_2O_3 , N_2O_5), азотистая кислота (HNO_2) и гидроксилламин (NH_2OH)** – мутагенный эффект обусловлен дезаминированием азотистых оснований в молекуле ДНК, т. е. превращением гуанина до ксантина, аденина до гипоксантина, а цитозина до урацила. В ДНК спаривание урацила с аденином приводит к транзигциям GC->AT, гипоксантин вызывает обратную транзигцию AT->GC, ксантин же не спаривается ни с одним из пиримидинов ДНК, и его включение оказывается летальным для клетки [127];

♦ **алкилирующие соединения (циклофосфамид – $C_7H_{15}C_{12}N_2O_2P$, цисплатин – $C_{12}H_6N_2Pt$)** – мутагенность обусловлена наличием двух реакционноспособных группировок, которые в двунитевой ДНК образуют внутри- и межмолекулярные мостики, что приводит к изгибу двойной спирали ДНК [127]. Комплексы платины с цисрасположением атомов галогенов могут образовывать устойчивые хелаты с пуриновыми и пиримидиновыми компонентами молекулы нуклеиновых кислот и таким путем формировать связи (блокирование) внутри одной нити или параллельных нитей двойной спирали ДНК;

♦ **метилнитрозамины** – мутагенная активность связана с образованием при распаде реакционноспособного метилкатиона (CH_3^+), который метилирует группы OH^- и NH_2^- в молекуле ДНК [127];

♦ **5-бромдезоксисуридин ($C_9H_{11}BrN_2O_5$) и 2-аминопурин ($C_5H_5N_5$)** являются сильными мутагенами. Спаривание с аденином 5-бромдезоксисуридина, обычно включающегося в ДНК вместо цитозина, приводит к образованию транзаций GC->AT. Обратные транзации AT->GC возникают под действием 2-аминопурина;

♦ **диоксины («прародитель всего семейства»: 2,3,7,8-тетрахлор-одибензо-п-диоксин, или 2,3,7,8-TCDD – $C_{12}H_4C_{14}O_2$)** действуют через систему Ah-R-рецепторов. Не являясь генотоксичным канцерогеном в прямом смысле, диоксин тем не менее способен вызывать у человека хромосомную нестабильность, в частности, вероятно повышенная частота хромосомных мутаций и врожденных пороков развития из-за специфического действия диоксина на генетический аппарат половых клеток и клеток эмбриона [74, 93, 95]. Мутагенное действие диоксинов при ингаляционном поступлении проявляется в виде увеличения частоты регистрации эпителиальных клеток с микроядрами и ядерными аномалиями, доли клеток с кариопикнозом и кариорексисом в слизистой щеки женщин, проживающих в зоне с диоксиновой нагрузкой [96, 262];

♦ **фенол (C_6H_6O), крезол (C_7H_8O) и его производные (4,6-Ди-трет-бутил-п-крезол – $C_{15}H_{24}O$)** обладают мутагенной активностью, которая проявляется в виде сестринских хроматидных изменений и хромосомных нарушений в лимфоцитах крови человека [291].

Некоторые химические вещества способны вызывать мутации лишь тех клеток, которые находятся в определенной фазе цикла, это так называемые циклоспецифичные вещества. Другие действуют на генетический аппарат независимо от того, в каком периоде клеточного цикла находится клетка (циклонеспецифичные). Такая особенность определяется механизмом токсического действия веществ. К числу циклонеспецифичных принадлежат мутагены, способные вызывать химическое повреждение ДНК (алкилирующие агенты и химические модификаторы нуклеотидов). Все остальные мутагены являются циклоспецифичными.

Неблагоприятные эффекты мутагенеза определяются также и тем, в клетках какого типа он реализуется: половых или соматических, стволовых и делящихся или созревающих и зрелых. Результатами грубых мутаций половых и делящихся клеток развивающегося плода являются: стерильность особи, врожденная патология у потомства, тератогенез, гибель плода. Мутации стволовых и делящихся соматических клеток сопровождаются структурно-функциональными нарушениями тканей с непрерывной физиологической регенерацией (система крови, иммунная система, эпителиальные ткани) и канцерогенезом. Повреждение токсикантом ДНК зрелой соматической клетки не приводит к пагубным последствиям для организма.

Наиболее активными мутагенами являются формальдегид, никель и его соединения. Индекс мутационной активности данных соединений составляет 7–15 % [220]. Известно, что хром, кадмий проявляют синергизм в реализации геноповреждающего действия [237]. Существует представление, согласно которому проникновение в организм даже единственной молекулы генотоксиканта (в отличие от токсикантов с иным механизмом токсического действия) может привести к пагубным последствиям. Дело в том, что химическое повреждение единичной молекулы ДНК в единичной клетке макроорганизма при стечении обстоятельств может стать причиной образования целого клона клеток с измененным геномом. Вероятность такого события бесконечно мала, но теоретически возможна. Такой характер действия веществ на биосистемы называется беспороговым.

Классификация опасности химических веществ, вызывающих необратимые изменения количества и структуры генетического материала в клетке, которые проявляются в изменении наследственных свойств организма, передающиеся потомству, составлена в соответствии с ГОСТ Р 53856-2010 «Классификация опасности химической продукции. Общие требования», Техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности химической продукции» (ТР 00_/201_/ТС) и Техническим регламентом ЕврАзЭС «О безопасности химической продукции» (ТР 00_/201_/ЕврАзЭС). Вышеуказанные документы разработаны с учетом рекомендации «Согласованной на глобальном уровне системы классификации и маркировки химических веществ (СГС (GHS))» в части установления единых правил и критериев классификации химической продукции по опасным свойствам. Классификация химических веществ, вызывающих мутации генов (мутагены) по опасным свойствам, представлена в табл. 1.2.

Конечный патологический эффект зависит не только от специфики мутагенного воздействия, но и от генотипических особенностей метаболизма организма. В связи с этим детектирование полиморфных геномных систем (молчащих генов) и возможных факторов, провоцирующих их патологическое проявление, приобретает особое значение [31, 218]. Именно в попытке определить механизмы различной индивидуальной химической чувствительности к отдельным мутагенам и состоят экогенетические аспекты мутагенеза.

В связи с этим поиск и использование различных информативных методов и подходов для расширения доказательной базы в системе причинно-следственных связей «окружающая среда – здоровье населения», а также оценка степени генотоксичности химических факторов внешней среды приобретают в настоящее время особую значимость.

Вредное генетическое действие химических веществ трудноуловимо – попытки оценить генетическую опасность химических веществ, находящихся в объектах среды обитания, наталкиваются на очень серьезные трудности [232, 252, 287]. Химические мутагены проходят через метаболическую систему организма и самими

Таблица 1.2

Классы опасности химических веществ, вызывающих мутации генов (мутагены), по опасным свойствам

Класс		Критерий
1-й класс Химическая продукция, вызывающая наследуемые мутации в зародышевых клетках человека	Подкласс 1А	Достаточные доказательства мутагенности для человека в эпидемиологических исследованиях
	Подкласс 1В	Ограниченные доказательства мутагенности для человека (наличие мутаций в соматических клетках) в сочетании с достаточными доказательствами мутагенности для млекопитающих (дозозависимая мутагенность в рамках стандартных протоколов исследований в соматических и зародышевых клетках при введении исследуемой продукции в организм (<i>in vivo</i>))
2-й класс Химическая продукция, которая может вызывать наследственные мутации в зародышевых клетках		Доказательства мутагенности для человека по эпидемиологическим данным варьируются от почти достаточных до полного их отсутствия при наличии достаточных доказательств мутагенности для млекопитающих
		Достаточные доказательства мутагенности на стандартных лабораторных генетических объектах (не млекопитающие, культуры клеток млекопитающих и человека при введении исследуемой продукции в биологические среды организма (<i>in vitro</i>)) и/или воспроизводимые позитивные результаты на млекопитающих в дозе, равной максимально переносимой или выше)

непредсказуемыми путями превращаются в другие соединения. При этом они могут потерять свою мутагенную активность, а могут приобрести такие мутагенные свойства, которые отсутствовали у исходного соединения. Не меньшую опасность представляют немутагенные химические вещества, которые, включившись в метаболизм, превращаются в мутагены [1]. Другие трудности связаны с поглощением, распределением по разным системам и органам

и выделением или, если выделение невозможно, накоплением этих веществ [1, 46, 402, 403].

Ксенобиотики могут проявлять узкую специфичность в отношении организмов и даже клеток одного и того же организма (впервые идея о специфичности действия мутагенов была сформулирована И.А. Рапопортом). Химические агенты, которые проявляют мутагенные свойства при использовании тест-объекта в эксперименте, не обязательно окажутся мутагенными для человека. И наоборот, вещества, не вызывающие мутации в контрольных опытах, могут вызывать их после метаболических превращений [19].

Обязательно необходимо учитывать комбинированное действие мутагенов (это не просто суммарный эффект в их действии). Иногда при комбинированном действии наблюдается изменение спектра мутаций, причем каждый мутаген в отдельности не обладает способностью к индукции мутаций определенного типа [173].

Другая трудность связана с кривыми «доза – эффект». Для химических мутагенов, действующих внутри клетки или организма, кривые «доза – эффект» не выражают линейной зависимости; они могут иметь резкий подъем или быть более пологими, а иногда бывают двух- или полифазными. Для мутагенного действия некоторых химических веществ характерно наличие порога: при концентрации ниже некоторой определенной величины они не вызывают мутаций [19, 365]. До сих пор не выяснена специфика действия малых и острых доз. Имеются данные, что малые дозы в пересчете на единицу энергии более эффективны в сравнении с острыми дозами [84].

Последствия повреждения ДНК зависят от дозы токсиканта. Высокие дозы вызывают цитостатический эффект (гибель пула делящихся клеток), дистрофические изменения в клетке, более низкие – канцерогенное, тератогенное действие.

1.2. Хромосомные нарушения у населения в условиях воздействия химических мутагенов

В последние 10–15 лет появилось достаточное количество исследований, посвященных изучению уровня хромосомных aberrаций у проживающих на загрязненных территориях. Причем установлено, что превышение этого показателя, как правило, коррелировало со степенью выраженности загрязнения объектов сред обитания (атмосферного воздуха, питьевой воды) [192, 197]. Более того, анализ динамики уровня хромосомных aberrаций на протяжении 10 лет позволил установить его возрастание у представителей населения регионов, загрязненных промышленными выбросами [94].

Установлено, что наиболее респирабельные фракции частиц, загрязняющих атмосферный воздух в городах, размером менее 10 мкм обладают генотоксической активностью, способствуют повышению уровня ДНК-аддукторов и вызывают хромосомные повреждения [58]. Имеющиеся данные подтверждают описанную в литературе тенденцию и свидетельствуют о мощном генотоксическом прессинге химических факторов среды обитания на женщин репродуктивного возраста. Хромосомные нарушения, возникающие в соматических клетках, могут служить отражением процессов, происходящих в половых клетках человека. По расчетам Н.П. Бочкова, повышение уровня мутаций у одного человека в два раза увеличивает вероятность рождения у него ребенка с наследственным дефектом на 10 %, что указывает на реальную возможность угрозы генетических последствий загрязнения объектов среды обитания мутагенными веществами [58].

Особую опасность представляет возрастание уровня повреждений хромосом у женщин репродуктивного возраста. Мутации в половых клетках приводят к повышению частоты наследственной патологии. Мутации в клетках эмбриона ведут к снижению приспособленности будущего ребенка, повышению частоты врожденных пороков развития, гибели эмбриона, задержке внутриутробного развития. Мутации в соматических клетках повышают частоту возникновения злокачественных новообразований, нарушают иммунитет, обуславливают преждевременное старение [31].

Выявлена зависимость изменений хромосомного аппарата как у взрослого, так и у детского населения от уровня содержания в крови химических веществ, обладающих мутагенными свойствами. Установлено, что у детей с повышенным содержанием в крови формальдегида, бензола, марганца, хрома, свинца частота встречаемости полиморфных изменений в 5,4 раза превышает средние популяционные показатели. Вклад химических веществ, обладающих мутагенной активностью, в формирование хромосомных изменений по типу полиморфных составляет 10–28 % [174].

Например, повышенная частота метафаз со структурными нарушениями хромосом у женщин и мужчин в возрасте 18–50 лет, не занятых на промышленных предприятиях, выявлена в ходе генетического мониторинга населения Кузбасса. На основании проведенного цитогенетического анализа установлено, что средняя частота хромосомных aberrаций составила $3,6 \pm 0,5$ % [79, 150], что значительно превышает значения, полученные в Медико-генетическом научном центре (МГНЦ) РАМН группой академика Н.П. Бочкова. Согласно их данным, средняя частота aberrантных метафаз в группах европейского базисного контроля составляет 2,6 % [29]. Качественный спектр хромосомных повреждений в изученной выборке женщин Кузбасса представлен aberrациями хроматидного (одиночные фрагменты и хроматидные обмены) и хромосомного (парные фрагменты, хромосомные обмены) типов. Чаще всего встречались aberrации хроматидного типа, а именно одиночные фрагменты.

Сопоставление частот хромосомных aberrаций в кузбасской и московской базах данных позволило установить, что увеличение общей частоты aberrантных метафаз в кузбасской выборке достигается за счет разрывных aberrаций как хроматидного (2,8 и 1,7 % для хроматидных фрагментов), так и хромосомного (0,9 и 0,7 % для парных фрагментов) типов. Напротив, в отношении хроматидных обменов наблюдается обратная тенденция: их средняя частота в кузбасской базе данных определено ниже, чем в когорте сравнения, – 0,02 и 0,99 % соответственно (табл. 1.3).

Повышенная частота и особенности хромосомных aberrаций, выявленные в ходе цитогенетического обследования взрослого населения фертильного возраста Республики Башкортостан

Таблица 1.3

Частота различных типов хромосомных aberrаций
в кузбасской и московской базах данных

Показатель	Результаты исследования в Кузбассе	База данных академика Н.П. Бочкова
Проанализировано метафаз	8200	318 382
Аберрантные метафазы, %	3,62	2,56
Хроматидные фрагменты, %	2,75	1,74
Хроматидные обмены, %	0,024	0,993
Парные фрагменты, %	0,923	0,682
Дицентрики с парными фрагментами, %	0,043	0,056
Дицентрики без фрагментов, %	0,012	0,029

(г. Стерлитамак) (1997–2006 гг.), проживающего в условиях влияния эмиссий в атмосферный воздух комплекса предприятий химического и нефтехимического органического синтеза, свидетельствуют о наличии в данном регионе долговременного генотоксического воздействия на организм человека, обусловленного химическими мутагенами [62]. Частота хромосомных aberrаций у контрольных доноров и в выборках условно здоровых лиц (табл. 1.4) достоверно различалась между группами в разные годы исследования, при этом превышение значений базового контроля составляло 1,3–1,6 раза. Следует отметить, что частота хромосомных aberrаций в 100 клетках в группе сравнения составила $3,13 \pm 0,35$, что значительно превышает уровень в базовых контрольных выборках – $2,02 \pm 0,21$ % [319]; $2,49 \pm 0,15$ % [29].

Распределение хромосомных аномалий в изученных выборках представлено смещением в сторону увеличения доли аберрантных клеток моды распределения в группах условно здоровых лиц, т.е. повышение уровня хромосомных aberrаций в этих группах произошло в результате увеличения числа лиц, имеющих высокий уровень цитогенетической нестабильности, – от 47,0 до 49,5 %; в контрольной группе аналогичная доля составила 14,7 %. Хромосомные аномалии в когорте условно здоровых обследованных

Таблица 1.4

Средняя частота и пределы вариации хромосомных aberrаций у условно здорового населения фертильного возраста промышленно развитой территории Республики Башкортостан

Год	Возраст, $M \pm m$	Проанализировано метафаз	Частота хромосомных aberrаций, $M \pm m$	Пределы вариации
1997	35,3±1,6	4030	4,11±0,19*	0–12,0
2000	25,0±3,6	930	3,57±1,89	1–15
2002	40,7±1,5	5100	4,70±0,54*	0–10
2006	28,3±1,8	2265	4,56±0,35*	2–9
Контроль	31,2±1,7	2307	3,13±0,35	1–6

Примечание: * – достоверные различия с контролем ($p < 0,05$).

лиц характеризуются хроматидным (одионые фрагменты) и хромосомным типами (парные фрагменты), соотношение которых варьировалось от 1:3,1 до 1:3,9 при норме (спонтанный мутагенез) 2:1 [29].

Спектр aberrаций позволяет в определенной мере судить о природе ведущего кластогенного фактора. Формирование aberrаций хромосомного типа обычно связывают с лучевой компонентой воздействия, а повышение частоты aberrаций хроматидного типа (как в данном исследовании) характерно для химического и вирусного мутагенеза [33]. Превалирование аномалий хромосомного типа у обследованных лиц свидетельствует о преимущественном воздействии ионизирующей радиации, источников которой на изученной территории не установлено [62].

Частота хромосомных нарушений в клетках периферической крови (4,91–5,84 %) у населения в условиях внешнесредовой экспозиции диоксинов (г. Чапаевск, Серпухов) вдвое превышает среднепопуляционный уровень генетических нарушений у населения России [95, 198, 218].

Частота хромосомных aberrаций у населения с нарушением репродуктивной системы в условиях экспозиции металлов, источниками которых являются предприятия цветной металлургии (Республика Северная Осетия – Алания), составила 52,5 %, тогда как в группе сравнения показатель составил 36 %. Спектр хромосомных aberrаций характеризуется изменением частот отдельных ти-

пов aberrаций: одиночные фрагменты – 1,8 % в обследуемой выборке (1,6 % в контрольной группе), хроматидные обмены – 0,1 % (0,05 % в контроле), парные фрагменты – 1,0 % (0,28 % в контроле), хромосомные обмены – 1,1 % (0,64 % в контроле). Выявлено значимое превышение числа клеток, содержащих более 1 хромосомной aberrации [251].

Доля aberrантных метафаз у детей-подростков, подвергающихся экспозиции ряда металлов (как мальчиков, так и девочек) (г. Таштагол), высокодостоверно увеличена по сравнению с базисной контрольной группой ($p < 0,001$). Частота цитогенетических нарушений у подростков превышает как региональный фоновый уровень хромосомных нарушений – 2,86 % [77], так и спонтанный уровень хромосомных aberrаций – 2,13 %, рассчитанный на основании базы данных Медико-генетического научного центра РАМН [29].

Значения отдельных категорий aberrаций: хроматидных и хромосомных разрывов, а также обменов хромосомного типа, включающих дицентрические, кольцевые, а также атипические хромосомы, были достоверно выше у обследуемой выборки в сравнении с контрольной группой. Частота встречаемости в опытной группе обменов хромосомного типа достоверно выше, чем в контроле ($0,24 \pm 0,03$ против $0,08 \pm 0,03$ в базисной контрольной группе, $p < 0,01$).

Имеющиеся данные о мутагенных эффектах химических факторов среды обитания свидетельствуют о наличии реальной мутагенной опасности факторов внешней среды в изученных регионах. Мутагенная нагрузка на организм человека выражается в возрастании распространенности хромосомных аномалий с изменением спектра распределения хромосомных повреждений.

1.3. Репротоксичность химических соединений

Под репротоксичностью химических соединений понимают способность вызывать нарушение репродуктивного здоровья (репродуктивные токсиканты) или внутриутробного развития плода. В странах Евросоюза понятием «токсичный для репродукции» определяется вредное воздействие на половую функцию и фертильность взрослых мужчин и женщин, а также на развитие потомства.

Репродуктивная токсичность включает два больших класса: действие на репродуктивную способность и действие на развивающийся организм [188].

На современном этапе отмечается высокий уровень распространенности репродуктивной патологии, что в значимой степени усугубляет депопуляционные процессы, обусловленные современной демографической структурой населения. Медико-социальное значение проблемы высокого уровня репродуктивных потерь определяет насущную необходимость изучения основных причин и факторов, способствующих развитию нарушений репродуктивного здоровья населения. Несмотря на то что возникновение нарушений репродуктивного здоровья в результате воздействия на организм вредных факторов среды обитания продемонстрировано во многих наблюдениях и подтверждено экспериментально, научные основы оценки риска этих нарушений и их первичной профилактики остаются одной из наименее разработанных проблем современной медицины [91, 216].

Доказано, что воздействие репротоксикантов на женский организм может вызвать негативные последствия, характеризующиеся хромосомными aberrациями, бесплодием, нарушением менструального цикла, патологией беременности, перинатальной смертностью, фетальной недостаточностью, врожденными уродствами [45, 156, 237, 260]. Степень тяжести врожденного порока может быть различной: от малых аномалий (полидактилия) до тяжелых системных поражений (гидроцефалия, синдром Дауна).

Ежегодно, по данным ВОЗ, на 7,9 миллионов новорожденных детей в мире приходится 6 % детей с врожденными пороками развития (ВПР) [134].

В Российской Федерации диапазон колебаний суммарной частоты пороков находится в пределах от 6,81 до 40,45 на 1000 случаев рождений, а диапазон частот ВПР обязательного учета по регионам страны составляет от 3,60 до 11,21 ‰ [71].

Актуальность изучения ВПР связана с ростом их удельного веса среди причин младенческой смертности и инвалидизированности детей в Российской Федерации и в ряде стран мира (Англия, Германия, Швеция, Япония) [10, 20]. Пороки развития в структуре

этих состояний занимают ведущие позиции, варьируясь от 18,0 до 40,0 % [107].

В последние годы в ряде промышленных регионов России ВПР вышли на первое место в структуре неонатальной и младенческой смертности. В отдельных регионах страны доля родившихся с пороками превышает среднестатистические показатели в 2–2,5 раза [64]. Распространённость ВПР в загрязнённых промышленных районах по сравнению с относительно «чистыми» выше в 1,5–4 раза [250].

Практически такие же высокие цифры превышения числа ВПР в наиболее загрязнённом районе по сравнению с контрольным районом установлены в результате эпидемиологических исследований в Криворожском угольном бассейне. На юге Кузбасса также выявлено увеличение этого показателя в 2 раза. Взаимосвязь между ростом показателей загрязнения окружающей среды промышленных городов и увеличением случаев ВПР показана в Иркутской и Псковской областях, а также в наиболее загрязнённых нефтегазоносных районах Волгоградской области и в Кузбассе [57]. Причём в последнем случае с помощью коэффициента детерминации было установлено, что комплексный показатель загрязнения атмосферного воздуха почти на 60 % определяет рост ВПР. Анализ десятилетней динамики ВПР в г. Новокузнецке, являющемся одним из наиболее загрязнённых городов России, подтвердил, что в целом распространённость ВПР возросла в 2 раза и достигла практически 18 %, что значительно превышает средние значения этого показателя, составляющие по стране 1,5–3 % от числа новорожденных [59]. Связь между загрязнением окружающей среды и ростом ВПР была установлена также в Курске, где распространённость врождённой патологии увеличилась почти в 2 раза в течение 5 лет.

Как следует из динамических исследований, проведённых в одном из наиболее загрязнённых районов Нижней Волги, количество врожденных пороков развития увеличилось в течение 4–5 лет на 61 %, а перинатальная смертность – на 53 % [57].

Серьёзным подтверждением зависимости формирования ВПР от уровня загрязнения окружающей среды является исследо-

вание, в результате которого было зарегистрировано, что частота ВПР возрастает более значительно в зимне-весенние месяцы, когда отмечаются самые высокие показатели загрязнения атмосферного воздуха. В другом крупном промышленном центре Сибири (г. Новосибирске), согласно данным медицинской статистики, ВПР в середине 90-х годов заняли 2-е место среди потерь от перинатальной патологии, тогда как 10 лет назад этот показатель был на 7–8-м месте [56].

Как следует из обзора данных Б.А. Ревича по этой проблеме, факт увеличения частоты ВПР регистрировался во многих наиболее загрязнённых промышленных городах Челябинской и Томской областей, Башкирии и в городах с развитой химической промышленностью [195].

Более высокие цифры распространённости ВПР обнаруживаются также в загрязнённых районах Одессы и Москвы по сравнению с относительно «чистыми». Факт выявления более высоких значений ВПР отмечен также и в других экологически неблагополучных городах России, Украины и Казахстана. Сопоставление частоты ВПР в городах с развитой химической промышленностью по сравнению с сельской местностью позволило установить превышение этой патологии в 3 раза у детей, родившихся в городах.

В отечественных и зарубежных эпидемиологических исследованиях с применением метода «случай–контроль» подтвержден достоверный рост ВПР у детей, родившихся в районах, которые подвергались вредному воздействию выбросов промышленных предприятий по производству винилхлоридных полимеров, пестицидов [272].

За последние десятилетия выдвинута гипотеза, что воздействие токсичных соединений на мужскую репродуктивную систему является одной из причин андрогенной недостаточности и, как следствие, снижения фертильности у мужчин [3, 52, 298]. Известно, что около 2 % мужчин страдают инфертильностью [316]. Среди мужчин с бесплодием и нарушением сперматогенеза у 5–15 % обнаруживают хромосомные нарушения, аномалии половых хромосом (гоносом) составляют 75 %, аутосом – 25 % [39].

По данным научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова РАМН частота нарушений репродуктивной функции мужчин в структуре бесплодного брака составляет 47,2 % [2]. Удельный вес «мужского фактора» в семейном бесплодии за последние годы повысился с 30 до 50 % и продолжает расти [136].

Репродуктивная система мужчин является одной из наиболее уязвимых мишеней при действии неблагоприятных факторов внешней среды в силу особенностей ее морфофункциональной организации, в частности, наличия огромного количества недифференцированных и постоянно делящихся клеток в половых железах, что сопровождается не только развитием бесплодия, но и увеличением риска невынашивания беременности у женщин и формированием у потомства аномалий развития [17]. В настоящее время воздействие экотоксикантов рассматривается как важный фактор мужского бесплодия [53, 66, 163, 254].

Впервые в 1992 году в ряде исследований была доказана связь между возрастанием риска мужского бесплодия и увеличением показателей загрязнения окружающей среды у мужчин двух поколений [285]. При анализе образцов спермы мужчин из 21 промышленно развитой страны Европы и Соединенных Штатов Америки за период с 1938 по 1990 год количество сперматозоидов снизилось на 50 % (приблизительно на 1 % в год). Поскольку были обследованы мужчины двух поколений, авторами сделан вывод о том, что отмеченные изменения связаны не с генетическими нарушениями, а с неблагоприятным воздействием химических факторов окружающей среды. Расширенный анализ аналогичных данных за 1934–1996 годы подтверждает указанную тенденцию [388]. Авторами исследования показано, что снижение концентрации сперматозоидов у мужчин в США составило приблизительно 1,5 % в год, а в европейских странах и в Австралии – приблизительно 3 % в год. Все это послужило основанием для выдвижения гипотезы о поражении мужской репродуктивной системы химическими факторами окружающей среды [321, 382, 383]. В пользу этого предположения свидетельствует и тот факт, что абсолютное большинство экотоксикантов появи-

лось именно в середине прошлого века и имеет искусственное происхождение [145].

Одной из предпосылок снижения фертильного потенциала является воздействие ряда токсичных веществ, например, стойких органических загрязнителей (в первую очередь, полихлорбифенилов), которые обладают тропностью не только к жировой ткани, но и к репродуктивным органам, прежде всего мужским [188]. По данным разных источников, концентрация таких токсикантов в спермоплазме превышает их уровень в фолликулярной или цервикальной жидкости. Например, концентрация полихлорбефинилов в эпидидимисе в 7 раз превышает содержание его в яичках и в 6 раз – в яичниках. Выявленные различия косвенно указывают на избирательное накопление репротоксикантов в эпидидимисе, которому принадлежит первостепенная роль в созревании сперматозоидов, обретении ими подвижности и оплодотворяющей способности [188].

По результатам исследований, выполненных на территории Республики Башкортостан, обнаружено высокое содержание токсичных химических соединений и эндокринных деструкторов в эякуляте мужчин: уровень диоксинов и диоксиноподобных соединений в пересчете на токсические эквиваленты в суммарных пробах спермы мужчин колеблется в пределах от 56,7 до 823,7 пг/г липидов. Установлена прямая зависимость между содержанием диоксинов и диоксиноподобных соединений в сперме и снижением подвижности сперматозоидов [53, 66].

Нарушения в репродуктивной системе мужчин при воздействии ряда тяжелых металлов (хрома, никеля, кадмия) могут происходить из-за повреждения механизмов нейроэндокринного контроля тестикулярной функции (прежде всего эффекты, связанные с синтезом и секрецией тестостерона) или функций центральной нервной системы (эффекты, связанные с гонадотропинами).

Некоторые токсиканты (например, хлорорганические соединения) могут также проявлять токсичность из-за своего структурного сходства с половыми стероидными гормонами [143].

Нарушения могут происходить и во время сперматогенеза с такими проявлениями, как повреждения сперматогенного эпите-

лия, снижение подвижности и морфологические aberrации сперматозоидов. Возможны ультраструктурные повреждения сперматозоидов и повреждения ДНК [326].

Наиболее распространенными химическими веществами, обладающими одновременно мутагенными и репротоксикантными свойствами, являются: формальдегид, ксилол, толуол, свинец, марганец, хром, никель, кадмий. Показано, что данные химические вещества при поступлении в организм способны вызывать дисбаланс репродуктивной функции, индуцировать хромосомные aberrации в соматических и половых клетках человека [105].

К наиболее распространенным веществам, влияющим именно на репродуктивное здоровье, относятся такие вещества, как свинец, ртуть, кадмий, мышьяк, бензол, сероуглерод, стирол, хлорсодержащие вещества – хлороформ, диоксины, трихлорэтилен, полихлорированные бифенилы (ПХБ) и другие. Повышенные концентрации этих веществ характерны для объектов среды обитания городов с размещением свинцовоплавильных производств (Красноуральск, Карабаш, Владикавказ, Ревда), с производствами химического (искусственного) волокна, синтетического каучука, хлорсодержащей продукции – города Уфа, Пермь, Волгоград, Стерлитамак, Чапаевск, Дзержинск и другие.

Современные возможности химико-аналитических исследований позволяют осуществлять идентификацию и количественную оценку содержания ряда органических и неорганических токсичных соединений в биологических средах – крови, грудном молоке, моче, что расширяет возможности доказательной базы зависимости развития цитогенетических нарушений в условиях воздействия химических мутагенов и репротоксикантов.

Многолетние собственные исследования (2008–2012 гг.) свидетельствуют о поступлении токсичных химических соединений в организм в различные возрастные периоды, но особое значение имеет детский возраст, характеризующийся анатомо-физиологическими особенностями роста и онтогенетического развития. Так, в регионах с размещением целлюлозно-бумажного производства и неудовлетворительным качеством питьевой воды в связи с гиперхлорированием в крови детей в возрасте 4–6 лет обнаружи-

ваются такие ксенобиотики, как ароматические углеводороды (бензол, толуол, о-ксилол, стирол, о-, п-крезолы), в концентрации 0,09–0,11 мг/дм³, хлорорганические соединения (хлороформ, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан, дибромхлорметан) в концентрации 0,0004–0,012 мг/дм³. Концентрации формальдегида в крови детей составляют 0,068±0,006 мг/дм³, фенола – 0,083±0,005 мг/дм³, что в 2,7–3,1 раза выше показателей у детей контрольной группы (табл. 1.3) [126].

Таблица 1.3

Содержание загрязняющих веществ в крови детей
в зонах размещения целлюлозно-бумажного производства
и неудовлетворительного качества питьевой воды, мг/дм³

Вещество	Группа наблюдения ($M \pm m$)	Группа сравнения ($M \pm m$)	Кратность различий с группой сравнения	Достоверность различий ($p \leq 0,05$)
Марганец	0,029±0,002	0,013±0,003	2,2	0,021
Медь	1,357±0,024	0,969±0,021	1,4	0,001
Формальдегид	0,068±0,006	0,022±0,002	3,1	0,000
Бензол	0,0865±0,0016**	НПО*	–	0,000
Этилбензол	0,0174±0,001	НПО	–	0,416
О-ксилол	0,0794±0,003	НПО	–	0,000
Толуол	0,0855±0,002	НПО	–	0,000
Фенол	0,0832±0,005	0,031±0,004	2,7	0,000
М-крезол	0,1115±0,011	НПО	–	0,000
О-крезол	0,0480±0,001	НПО	–	0,001
П-крезол	0,0662±0,002	НПО	–	0,003
Хлороформ	0,0118±0,003	НПО	–	0,000
1,2-дихлорэтан	0,0584±0,004	НПО	–	0,000
Дибромхлорметан	,0004±0,00006	НПО	–	0,002
Тетрахлорметан	0,0052±0,0004	НПО	–	0,000

Примечание: НПО* – ниже предела обнаружения, ** при идентификации вещества в крови детей группы наблюдения ниже предела обнаружения в расчете средней концентрации использована 1/2 предела обнаружения.

В зонах размещения металлургического и машиностроительного производства установлено достоверное превышение референтного предела концентрации в крови марганца в 1,8–5,4 раза, никеля – в 3,9–10,0 раза, хрома – в 1,9–4,8 раза ($p = 0,0001...0,003$) (табл. 1.4) [99, 122].

Таблица 1.4

Концентрация металлов в крови детей в зонах размещения металлургических и машиностроительных производств

Металл	Группа исследования в зонах экспозиции		Концентрация ($M \pm m$), мг/дм ³	Референтный предел (RL), мг/дм ³	Доля от референтного предела	Достоверность различий ($p \leq 0,05$)	
						с группой контроля	с референтным пределом
Марганец	Группа контроля		0,010±0,002	0,011±0,002	0,9	–	0,065
	Группа наблюдения	1	0,020±0,04		1,8	0,002	0,001
		2	0,042±0,006		3,8	0,001	0,0001
		3	0,059±0,008		5,4	0,0001	0,0001
Никель	Группа контроля		0,021±0,009	0,028±0,004	0,7	–	0,085
	Группа наблюдения	4	0,109±0,021		3,9	0,0001	0,002
		5	0,210±0,042		7,5	0,0001	0,001
		6	0,281±0,036		10,0	0,0001	0,0001
Хром	Группа контроля		0,006±0,001	0,008±0,002	0,8	–	0,745
	Группа наблюдения	7	0,015±0,003		1,9	0,002	0,003
		8	0,026±0,004		3,3	0,001	0,002
		9	0,038±0,009		4,8	0,001	0,0001

В ряде исследований в образцах грудного молока был обнаружен бензол в среднем в концентрации 0,06 мкг/кг [393]. Это может обеспечить механизм, с помощью которого при внутриутробном развитии плод может подвергаться воздействию бензола.

По данным ряда авторов, в промышленно развитых регионах с высоким уровнем химического загрязнения объектов окружающей среды средняя популяционная частота самопроизвольных аборт варьируется от 6 до 18 %. Не менее 50 % всех

случаев самопроизвольных абортов вызваны мутационными причинами [62, 89].

Результаты эпидемиологических исследований, оценивающих прямой или косвенный репротоксический эффект от воздействия формальдегида, свидетельствуют о спонтанных абортах, врожденных пороках развития, бесплодии и эндометриозе среди женщин, имевших профессиональный контакт с формальдегидом [334].

Особо интересным и важным является взаимодействие генов и химических факторов в связи с преждевременными родами и низким весом детей при рождении (низкий вес при рождении определяют как вес новорожденного менее 2500 грамм, а очень низкий вес – как менее 1500 грамм). При экспозиции ароматических (бензола) и полициклических ароматических углеводородов, окиси углерода, свинца генетически обусловленные уровни метаболических ферментов в организме матери существенно влияют на риск низкого веса детей при рождении и преждевременных родах соответственно [348].

В табл. 1.5 приведены виды токсического действия наиболее часто встречающихся химических репротоксикантов и, как результат, вызванные ими врожденные дефекты развития.

Таблица 1.5

Виды токсического действия наиболее часто встречающихся химических репротоксикантов

Вещество / экспозиция	Вид токсического эффекта / врожденный дефект развития	Ссылки на литературу
1	2	3
Бензол	Дефекты невралной трубки, сердца	[41, 46, 279, 369]
Этилбензол	Дефекты центральной нервной системы. Дефекты почек и мочевыводящих путей	[41, 46]
Толуол	Фетальный синдром. Эмбриолетальность. Дефекты мочевыводящих путей	[41, 46, 299, 346]
Хлорофлорм и тригалометаны	Центральная нервная система, расщепление губы/неба	[279]
Трихлорэтилен	Центральная нервная система; сердце; расщепление губы/неба	[279]
Перхлорэтилен	Расщепление губы/неба	[279]

Окончание табл. 1.5

1	2	3
Метиловый спирт	Дефекты центральной нервной системы. Дефекты сердечно-сосудистой системы	[41]
Полихлорированные бифенилы	Эмбриолетальность. Синдром Юшо: поражение кожи, пигментация, отеки глаз, аномалии зубов и десен, аномальная кальцификация черепа	[63]
Алюминий	Гидроцефалия, анэцефалия	[43]
Хром	Дефекты сердечно-сосудистой системы. Дефекты мочевыводящих путей	[43]
Марганец	Самопроизвольные аборт. Мертворождение, недоношенность. Повреждение гематоэнцефалического барьера плода и новорожденного; нарушение регуляторных механизмов развития мозга и коммуникативных функций сосудистой оболочки. Гидроцефалия. Спинальная грыжа	[43, 67]
Свинец	Преждевременные роды. Самопроизвольные аборт. Мертворождение. Некроз плаценты. Аномалии легочных сосудов. Гидроцефалия, анэцефалия. Дисплазия костной ткани	[43, 311]
Ртуть	Центральная нервная система	[70]

На международном уровне мониторинговые регистры врожденных пороков представлены двумя системами: EUROCAT и Clearinghouse. Деятельность Clearinghouse (1974) направлена на сбор информации о пороках развития из мониторинговых регистров, анализ данных и распространение информации между всеми участниками данного объединения. В настоящее время участниками Clearinghouse являются свыше 30 мониторинговых региональных программ из стран Европы, Азии и Америки. В том же 1974 году Комитет по медицинским исследованиям Европейского экономического сообщества принял решение о поддержке исследований в области эпидемиологии врожденных аномалий. После проведенного пилотного исследования в 1978 году официально учреждена международная организация по совместной деятельности в исследованиях

врожденных аномалий и многоплодных беременностей, названная сокращенно «EUROKAT» [123, 300].

По правилам Европейского международного регистра «EUROKAT» на популяционном уровне в качестве «модельных» врожденных пороков развития, согласно стандартизированной системе регистрации у детей в возрасте до 1 года, для анализа частоты врожденных пороков развития используются 19 нозологических форм, в том числе: анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле, гидроцефалия, микроотия или анотия, расщелина неба, незаращение (расщелина) губы и/или неба, врожденные пороки сердца, атрезия ануса, атрезия пищевода, редукционные пороки конечностей, полидактилия, диафрагмальная грыжа, агенезия или дисгенезия почек, гипоспадия, эписпадия, омфалоцеле, гастрошизис, синдром Дауна, множественные ВПП [307].

Из результатов научных исследований, представленных в источниках зарубежных авторов, известно, что средняя частота анализируемых 19 форм ВПП у детей в возрасте до 1 года в странах Западной Европы варьируется в широких пределах: от 10,3 до 32,3 случаев на 1000 новорожденных [286, 307, 336, 343]. Опубликованные данные представлены в табл. 1.6.

Таблица 1.6

Популяционная частота «модельных» нозологических форм у детей в возрасте до 1 года в соответствии с правилами Европейского регистра «EUROKAT» (случай/1000)

№ п/п	Нозологическая форма	Данные EUROCAT
1	2	3
1	Анэнцефалия	0,08–1,08
2	Энцефалоцеле	0,03–0,32
3	Спинномозговая грыжа	0,18–1,05
4	Гидроцефалия	0,21–0,85
5	Микроотия	0,01–0,64
6	Расщелина неба	0,26–1,01
7	Расщелина губы и/или неба	0,51–1,63
8	Врожденный порок сердца	5,0–7,0
9	Атрезия ануса	0,14–0,48

Окончание табл. 1.6

1	2	3
10	Атрезия пищевода	0,04–0,36
11	Редукционные пороки конечностей	0,31–0,80
12	Полидактилия	0,40–1,18
13	Диафрагмальная грыжа	0,03–0,44
14	Агенезия, дисгенезия почек	0,02–0,41
15	Гипоспадия, эписпадия	0,23–2,97
16	Омфалоцеле	0,08–0,39
17	Гастрошизис	0,04–0,23
18	Синдром Дауна	0,52–1,49
19	МВПР	0,90–2,40
Всего		15,3–32,5

Из результатов отечественных исследований следует, что средняя частота анализируемых 19 форм ВПР у детей в возрасте до 1 года в России составляет от 12 до 17 случаев на 1000 новорожденных [73, 132, 156]. Популяционная частота 9 форм ВПР у новорожденных детей в городских популяциях Европы и Азии представлена в табл. 1.7.

В ряде работ была показана возможность негативного воздействия на динамику ВПР загрязняющих факторов окружающей среды: никеля, мышьяка, ванадия, свинца и бензола. Рост ВПР отмечен также среди населения, проживающего в зоне влияния нефтехимического производства, а также в городском районе, который подвержен интенсивному загрязнению объектов среды обитания метилмеркаптаном. Вероятность рождения детей с ВПР значительно выше у матерей, контактирующих с растворителями, тяжелыми металлами и бензолом.

У женщин, постоянно контактирующих с гербицидами, почти в 6 раз чаще рождаются дети с ВПР по сравнению с контролем. Накопилось достаточно большое число сведений об увеличении ВПР в связи с загрязнением окружающей среды пестицидами, гербицидами и диоксинами.

Таблица 1.7

Популяционная частота 9 форм ВПР у новорожденных детей
в городских популяциях Европы и Азии

Тип ВПР	Частота ВПР (1:1000 новорожденных)				
	Северск ¹	Томск ²	Курск ³	Бело- руссия ⁴	Казах- стан ⁵
Синдром Дауна	0,78	1,71	1,26	1,28	1,24
МВПР	1,84	3,28	3,80	2,61	2,68
Анэнцефалия	0,08	0,29	0,11	0,31	0,33
Спинномозговая грыжа	0,37	0,64	0,34	0,54	0,47
Расщелина губы и/или неба	1,07	0,79	0,94	1,06	1,08
Полидактилия	0,94	0,52	0,49	0,58	0,45
Редукционные пороки конечностей	0,37	0,20	0,14	0,28	0,21
Атрезия ануса	0,08	0,16	0,26	0,13	0,17
Атрезия пищевода	0,32	0,14	0,23	0,15	0,22
Всего	5,85	7,66	7,58	6,94	6,85

Примечание: 1 – Назаренко С.А. с соавт., 2004; 2 – Назаренко Л.П., 1998; 3 – Иванов О.Л. с соавт., 1997; 4 – Лурье И.В., 1984; 5 – Каюпова Н.А., Куандыков Е.У., 1990.

В результате комплексного эпидемиологического изучения распространённости ВПР в г. Серпухове, загрязнённом полихлорированными бифенилами, было установлено двукратное превышение ВПР по сравнению со средними значениями для России в целом. Увеличение числа случаев ВПР зарегистрировано также в жилых районах, подвергающихся загрязнению диоксинами, в Астраханской области и г. Чапаевске. Проведен мониторинг врожденных пороков развития среди новорожденных в г. Томске за 14-летний период (1979–1992). Регистрировался весь спектр ВПР, в мониторинге использовались сведения медицинской документации родильных домов, детских больниц и прокуратуры. Средняя частота ВПР за этот период составила 22,7 на 1000 новорожденных (размах колебания 13,9–30,2). Этот уровень приблизительно такой же, как в других промышленных городах Сибири. По сравнению с данными Европейского регистра (EUROCAT) частота синдрома Дауна, гипоспадии и множественных врожденных пороков развития была больше.

По данным исследований в различных регионах Российской Федерации: средняя частота тех же форм ВПР в г. Чапаевске составила 11,75 случаев на 1000 новорожденных (за 1982–1997 гг.) [194]; в 2000–2005 годах в Иркутской области – $29,02 \pm 0,41$ случаев на 1000 новорожденных [210]; в Томске в 1979–1998 годах аналогичный показатель варьировался в пределах от 13,9 до 30,2 на 1000 новорожденных соответственно [133].

По данным исследований других авторов [62], усредненные частоты изученных ВПР распределялись следующим образом: 11,04, 16,81, 15,68, 10,71 на 1000 новорожденных за периоды 1985–1990, 1991–1995, 1996–2000 и 2001–2005 годов соответственно. Статистический анализ позволил выявить тенденцию нарастания частот ВПР в 1991–2000 годах на 47,2 % (относительно уровня 1985–1990 годов) и ее снижение от достигнутого уровня на 51,6 % к 2001–2005 годам.

По результатам исследования, представленным А.П. Голощаповым (2012), наиболее часто встречаются следующие нозологии ВПР: врожденные пороки сердца (3,61 на 1000), множественные ВПР (1,50 на 1000), полидактилия (1,35 на 1000), синдром Дауна (1,25 на 1000), гидроцефалия (0,79 на 1000), расщелина нёба (0,78 на 1000), гипоспадия, эписпадия (0,74 на 1000), спинномозговая грыжа (0,51 на 1000), агенезия/дисгенезия почек (0,46 на 1000), в сумме составляющие 86 % всех учтенных пороков [62]. Частоты ВПР, превышающие показатели Европейского регистра, отмечены для следующих нозологий: полидактилия (1,35 против 0,40–1,18), агенезия, дисгенезия почек (0,46 против 0,02–0,41).

В настоящее время получены предварительные результаты, свидетельствующие о развитии врожденной патологии у новорожденных при воздействии химических производственных факторов с тератогенным действием. В структуре врожденной патологии наибольшую долю составляют заболевания системы кровообращения – 28,81 %. Второе ранговое место занимает патология мочевой системы – 19,77 %, третье место принадлежит аномалиям половых органов – 16,38 %. При этом у новорожденных мальчиков эта доля почти в 5 раз больше, чем у девочек, – 24,2 и 4,46 % соответственно [188].

1.4. Химические мутагены и репротоксиканты объектов окружающей и производственной среды как факторы риска развития цитогенетических нарушений и репродуктивных потерь

Качество объектов среды обитания (атмосферного воздуха, питьевых и природных вод, почвы, пищевых продуктов) в связи с загрязнением химическими соединениями, в том числе обладающими мутагенной и репротоксикантой активностью, в промышленно развитых регионах России оценивается как неудовлетворительное.

Атмосферный воздух. Анализ загрязнения атмосферного воздуха городских поселений Российской Федерации по отдельным загрязнителям показал, что из перечня веществ, обладающих мутагенной и репротоксикантой активностью, наибольший удельный вес проб атмосферного воздуха с уровнем загрязнения, превышающим гигиенические нормативы, отмечается по сероуглероду (2,8 %), формальдегиду (1,9 %), бенз(а)пирену (1,8 %) при среднем показателе по РФ – 1,5 % [170]. В 2011 году уровни загрязнения атмосферного воздуха выше ПДК (с удельным весом проб более 3 % от общего количества) и превышающие средний показатель по Российской Федерации (1,5 %) были зарегистрированы в 33 субъектах Российской Федерации (2010 г. – в 32 субъектах), в том числе в Республиках Бурятия (13,8 %), Дагестан (13,3 %), Хакасия (11,6 %), Ингушетия (10 %), Татарстан; Забайкальском (29,7 % – 1-й ранг), Красноярском (5,6 %), Алтайском (3,9 %), Хабаровском (3,9 %), Приморском краях; Ханты-Мансийском автономном округе (6,1 %); Еврейской автономной области (3,2 %); Магаданской (20,2 % – 2-й ранг), Владимирской (4,2 %), Вологодской (4,2 %), Костромской (3,9 %), Архангельской (3,1 %), Ульяновской (3,1 %) областях.

Питьевая вода. В перечне основных факторов, влияющих на качество воды в местах водозабора источников централизованного питьевого водоснабжения, отмечаются соединения меди, свинца, цинка, кадмия, марганца, нитриты, обладающие мутагенной и репротоксикантой активностью [170]. По данным информационной системы социально-гигиенического мониторинга в 2011 году заре-

гистрированы 24 субъекта Российской Федерации, где доля проб воды водных объектов I категории – источников централизованного питьевого водоснабжения населения, неудовлетворительных по санитарно-химическим показателям, от 1,5 до 5 раз превысила общероссийский показатель (22,1 %): Ханты-Мансийский, Ямало-Ненецкий, Ненецкий, Чукотский автономные округа; Мурманская, Новгородская, Архангельская, Ленинградская, Курганская, Омская, Ульяновская, Кировская, Самарская, Ярославская, Владимирская, Нижегородская, Ростовская, Свердловская области, г. Москва, Республика Коми, Пермский край и др.

Качество воды в распределительной сети централизованного водоснабжения в течение последних трёх лет остается на одном уровне по химическому составу. В 2011 году в 36 субъектах Российской Федерации отмечалось превышение среднероссийского уровня (29,6 %) доли проб воды из источников централизованного питьевого водоснабжения, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, из них в 16 субъектах этот показатель превышал среднероссийский в 1,5 раза и более.

Исследование по оценке риска для здоровья населения, связанного с качеством питьевой воды подземного источника, выполненное на примере одного из районов Липецкой области (ФБУЗ ЦГиЭ в Липецкой области, 2011 г.), показало, что суммарный индекс опасности для детей от 0 до 6 лет и от 6 до 18 лет превышает допустимый уровень в 2,24 и 2,41 раза соответственно. Ведущими факторами риска цитогенетических нарушений при пероральном пути поступления являются мышьяк и нитраты.

Пищевые продукты. Химические вещества с мутагенной активностью (диоксины, тяжелые металлы, пестициды) могут являться также загрязнителями пищевых продуктов. В 2011 году удельный вес проб продовольственного сырья и пищевых продуктов, не отвечающих требованиям гигиенических нормативов по санитарно-химическим показателям, увеличился и составил 2,95 против 2,86 % в 2010 году, 2,71 % в 2009 году. В 2011 году имело место увеличение удельного веса проб, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, в таких группах пищевых продуктах, как «молоко и молочные продукты»

(3,21 против 2,66 % в 2010 г. и 2,55 % в 2009 г.), «мед и продукты пчеловодства» (6,85 против 5,59 % в 2010 г. и 4,62 % в 2009 г.). Отмечалось значительное увеличение удельного веса проб импортных пищевых продуктов, не соответствующих гигиеническим нормативам, по таким группам пищевых продуктов, как «рыба, рыбные продукты и др.», «консервы», «молоко и молочные продукты».

В 2011 году наибольший удельный вес проб продовольственного сырья и пищевых продуктов, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, отмечен в Уральском федеральном округе в группах: «рыба, рыбные и другие продукты моря» (11,46 %, российский показатель – 6,50 %), «птица и птицеводческие продукты» (6,22 %, российский показатель – 3,07 %), «кулинарные изделия» (4,96 %), «хлебобулочные и кондитерские изделия» (5,55 %). Кроме того, в Уральском (5,49 %), Сибирском (3,45 %) и Дальневосточном (3,37 %) федеральных округах в группе «мясо и мясные продукты» отмечается превышение российского уровня (2,95 %) удельного веса пищевых продуктов, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям.

Результаты исследования содержания остаточных количеств пестицидов в пищевой продукции, выполняемые лабораториями системы Роспотребнадзора, свидетельствуют, что на протяжении последних трех лет ежегодно анализируется от 140 до 198 тысяч образцов пищевой продукции (максимальная доля проб, не соответствующих гигиеническим нормативам (МДУ), составила 0,028 %).

Почва. Источником вторичного загрязнения химическими мутагенами, в первую очередь металлами, атмосферного воздуха, водоемов, подземных вод, продуктов питания растительного происхождения и животных кормов может являться загрязненная почва – начальное звено всех трофических цепей. В 2011 году зарегистрированы 17 субъектов Российской Федерации, где доля проб почвы в селитебной зоне, неудовлетворительных по санитарно-химическим показателям, превысила средний показатель по Российской Федерации (8,8 %): до 7–7,5 раза – в г. Санкт-Петербурге, Мурманской, Челябинской областях, Приморском и Хабаровском краях; до 3–4 раз – в г. Москве, Кировской области, Забайкальском крае.

При идентификации опасности для здоровья детского населения г. Воронежа от воздействия химических веществ, загрязняющих почву (ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в Воронежской области, 2011 г.), в перечень приоритетных загрязняющих веществ включены 8 токсичных соединений, содержащихся в почвах города, обладающих мутагенной активностью: бенз(а)пирен, кадмий, марганец, медь, мышьяк, никель, свинец, цинк.

Воздух рабочей зоны. В 2011 году по данным Росстата удельный вес работающих в условиях, не отвечающих санитарно-гигиеническим нормам, от общей численности работников по основным видам деятельности (добыча полезных ископаемых, обрабатывающие производства, производство и распределение электроэнергии, газа и воды, строительство, транспорт, связь) составил 32,8 % (в 2010 г. – 25,8 %, в 2009 г. – 35,6 %), т. е. практически каждый третий работник трудился в этих отраслях в условиях, не отвечающих санитарно-гигиеническим требованиям [108].

Уровень загрязнения воздуха рабочей зоны пылью, аэрозолями, парами и газами, в том числе веществами 1-го и 2-го класса опасности, обладающими мутагенными и репротоксикантными свойствами, несмотря на тенденцию к снижению, остается высоким. По данным ФБУЗ Центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора в 2009–2011 годах удельный вес проб веществ 1-го и 2-го класса опасности в виде пыли и аэрозоли с превышением ПДК составлял 7,49–7,94 % от общего числа проанализированных проб.

Вследствие несовершенства технологических процессов значительное количество женщин трудится на работах в контакте с веществами 1-го и 2-го классов опасности, в том числе с мутагенами и репротоксикантами, подвергаясь высокому риску возникновения нарушений репродуктивного здоровья и профессиональных заболеваний.

Существуют доказательные данные о риске возникновения врожденных пороков развития у детей при воздействии производственных химических репротоксикантов на их родителей [188]. Величины отношения шансов (*OR*) и их доверительных интервалов (95 % *CI*) приведены в табл. 1.8 (достоверные данные выделены жирным шрифтом).

Таблица 1.8

Отношение шансов возникновения врожденных пороков развития у детей при воздействии химических веществ рабочей среды на мать и отца

Производства с ведущим химическим фактором	Мать		Отец	
	<i>OR</i>	95 % <i>CI</i>	<i>OR</i>	95 % <i>CI</i>
Производство и использование пестицидов	8,15	1,8–36,4	–	–
Производство цветных металлов: в том числе производство и использование свинца	5,47 2,43	2,1–14,6 0,6–9,9	2,6 –	1,1–6,5
Красильное производство	6,53	1,8–24,0	–	–
Деревообрабатывающее производство	6,47	0,9–49,1	3,24	0,6–18,8
Использование органических растворителей	3,51	1,8–6,9	–	–

Примечание: *CI* – доверительный интервал, *OR* – отношение шансов.

Несмотря на имеющиеся данные в научной литературе, механизм гено- и репротоксичности ряда химических соединений, поступающих во внешнюю и производственную среду, изучен недостаточно. Исследования по анализу мутагенной и репротоксикантной активности различных химических факторов выполнены преимущественно на экспериментальных животных и на клеточных культурах [237]. Вероятность того, что конкретное химическое вещество вызовет генетическое нарушение или врожденные пороки развития, в конечном счете зависит от ряда переменных, включая уровень воздействия химического вещества на организм, распределение и удержание химического вещества по мере попадания в организм, эффективность систем метаболической активации и/или детоксикации в тканях-мишенях, а также способность химического вещества или его метаболитов создавать критические макромолекулы внутри клетки [36].

Анализ управляемых факторов риска неинфекционной патологии у населения регионов России, включающий цитогенетическую индикацию мутагенного эффекта, установление маркеров аномальных реакций, маркерных профилей хромосомных нарушений в условиях внешнесредового и производственного воздейст-

вия, является особенно актуальным для задач управления риском здоровью в решении задач обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия на муниципальном уровне [100–102].

1.5. Методы исследования мутагенной активности химических соединений и генетического мониторинга популяции человека

Методы учета мутаций в соматических и зародышевых клетках разработаны и стандартизованы в 70-е годы прошлого столетия. Определена генетическая активность ряда химических веществ разных классов и предназначения.

Наиболее полно общие подходы к выявлению мутагенов, оценке их опасности для человека и принципам контроля за мутагенами в окружающей среде были рассмотрены Международной комиссией по защите от мутагенных и канцерогенных соединений (IARC, 1976). В докладах этой комиссии были определены роль вновь возникших мутаций в заболеваемости населения и стратегия изучения мутагенной активности химических соединений, рассмотрены подходы к контролю и ограничению контакта человека с мутагенами. Эксперты ВОЗ рекомендовали основы стратегии скрининга мутагенов среди вновь синтезированных химических веществ, рассмотрели основные методы и тест-системы оценки генотоксичности *in vivo* и *in vitro*, а также подходы к интерпретации результатов тестирования (ВОЗ, 1985). В то же время эти разработки имеют рекомендательный характер, поэтому системы оценки мутагенности в разных странах различаются, но в главном имеют много общего. Прежде всего, это наличие этапности исследований с разными задачами каждого этапа и соответственно разным набором используемых методов, позволяющих оптимально решить главную задачу – быстро и квалифицированно выявить мутагены и определить степень их опасности для соматических и зародышевых клеток человека.

На первом этапе (этапе выявления мутагенов) используют внеэкспериментальный прогноз, то есть анализируют результаты предшествующих исследований мутагенности, канцерогенности,

тератогенности и других опасных биологических характеристик веществ, близких изучаемому веществу по химической структуре, физико-химическим параметрам и др. С целью первичного просеивания (скрининга) возможных мутагенов в экспериментах обычно используют краткосрочные тесты для учета генных мутаций для микроорганизмов (тест Эймса «сальмонелла/микросомы»), на плодовой мушке дрозофиле или в культуре клеток млекопитающих *in vitro*. В случае получения позитивных ответов на втором этапе вещество подвергается исследованию с использованием преимущественно методов учета мутаций на соматических и зародышевых клетках млекопитающих и человека. К этим методам относятся учет хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих и клетках человека, микроядерный тест, учет доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей или крыс, транслокационный тест, учет индукции ДНК-повреждений и систем репарации в клетках человека или млекопитающих и другие методы, а также методы учета генных мутаций.

Международная программа по оценке экспресс-методов [373] показала, что нет отдельной тест-системы, которая бы имела достаточно высокий уровень надежности, чтобы могла быть использована одна без помощи других систем. Поэтому необходимо использовать комплекс тестов, чтобы избежать не только ошибочных отрицательных, но и ошибочных положительных результатов [267].

Указанное объясняется тем фактом, что большинство тест-систем определяет лишь один тип генетических повреждений у определенного штамма микробов, определенной линии и определенного типа клеток, обладающих специфическими особенностями функционального или морфологического состояния. Естественно поэтому, что на таких штаммах микробов или линиях клеток, имеющих своеобразный, зачастую извращенный метаболизм или патологию структуры, выявляются положительные результаты при изучении большинства химических соединений.

С целью прогнозирования влияния химических факторов среды обитания на хромосомный аппарат человека получили развитие различные методы генетического мониторинга популяций человека. Среди этих методов наибольшее применение при изуче-

нии причинно-следственных связей системы «окружающая среда – здоровье человека» нашли следующие: 1) эпидемиологическое изучение врожденных пороков развития и спонтанных абортот; 2) цитогенетический анализ хромосомных aberrаций, сестринских хроматидных обменов; 3) микроядерный тест [250].

Одним из интегральных тестов, рекомендованных ВОЗ для оценки генетических эффектов в популяциях человека, является цитогенетический анализ частоты и качественного спектра хромосомных aberrаций в соматических клетках [203]. При этом в любом популяционном исследовании при оценке уровня хромосомных aberrаций обязательно наличие групп индивидов, потенциально подверженных мутагенным воздействиям, и соответствующих контрольных групп базисного контроля (больших выборок людей, находящихся вне экспозиции мутагенных факторов).

Закономерности спонтанной хромосомной изменчивости используются как в качестве биологической популяционной характеристики, так и при проверке генетических эффектов воздействия факторов среды обитания [31].

Объем выборки определяется стандартизированными методами планирования исследований по учету хромосомных aberrаций в культурах лимфоцитов периферической крови человека [97]: при средней частоте aberrантных клеток 1,19 % необходимо проанализировать в общей сложности 2076 метафаз от 7–21 обследуемого (по 100–330 метафаз от каждого), а при 3%-ном уровне хромосомного мутагенеза – 808 метафаз от 7–14 человек (по 60–130 метафаз).

Принято, что допустимая экспозиция мутагенного фактора для химических соединений окружающей среды не должна превышать спонтанный уровень мутаций более чем на 1 % [34].

В норме спонтанное распределение хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов человека соответствует распределению Пуассона, где 96,8 % культур имеют 0–3 % aberrантных клеток и только 3,2 % культур – 4 и более аномальных метафаз [33].

Для выяснения причинности наблюдаемых в той или иной популяции хромосомных нарушений важное значение имеет анализ качественного спектра регистрируемых aberrаций [203]. Основа-

нием для этого служит известный факт наличия специфики в типах образующихся aberrаций, характерных для различных видов мутагенных факторов. Хромосомные aberrации, индуцированные химическими факторами, как правило, являются aberrациями хроматидного типа; aberrации при воздействии ионизирующего излучения чаще всего хромосомного типа – дицентрические и кольцевые хромосомы [33, 151, 181, 213, 214, 374].

Хромосомные aberrации, индуцированные химическими факторами, возникают почти исключительно в S-фазе, не зависимо от того, на какой стадии цикла клетка подвергалась воздействию. Следовательно, большинство aberrаций будут хроматидного типа [203], хотя для общей гипотезы имеются исключения [309]. Разрывы локализуются главным образом в гетерохроматиновых районах [187]. Следовательно, превалирование aberrаций хроматидного типа над aberrациями хромосомного типа указывает на преимущественно химическую природу генотоксических агентов.

В настоящее время исследование морфологической структуры и числа хромосом (кариотипа) проводится с помощью цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов. Возможности современной методической и приборной базы позволяют изучать весь хромосомный набор, отдельные хромосомы и их участки в клетках практически любых тканей и органов, на любой стадии клеточного цикла, в митозе и мейозе [157].

Цитогенетический метод

Кариотипирование является отправной точкой всего исследования и определяет возможность применения всех остальных методических подходов. Исследование набора хромосом в наиболее общей форме можно провести, используя различные методики рутинного окрашивания, при котором все хромосомы приобретают одинаковый цвет, равномерно распределенный по их длине. Такой метод позволяет определять количественные нарушения кариотипа, а также выявлять некоторые маркерные хромосомы без уточнения их происхождения. Поскольку такой подход малоинформативен, основным методом анализа кариотипа остается техника G-дифференциального окрашивания хромосом (G-бэндинг), которую разработал в конце 1960-х годов Torbjorn Caspersson [288].

В основе метода лежит приобретение хромосомами паттерна из светлых и темных полос по всей длине при обработке их трипсином с последующей окраской красителем Гимзы.

Одним из наиболее разработанных методов оценки мутагенного эффекта различных химических факторов у человека является цитогенетический анализ лимфоцитов периферической крови, заключающийся в оценке частоты и спектра различных хромосомных aberrаций в группах лиц, дифференцированных по воздействию мутагенов [83, 364].

Культура лимфоцитов обладает целым рядом преимуществ по сравнению с другими объектами, используемыми в тест-системах. Большим достоинством исследований по структурной изменчивости хромосом в культуре лимфоцитов человека является возможность не только качественного, но и количественного учета, что обеспечивает наглядную четкость выводов и объективность результатов анализа. Лейкоциты крови нормальных людей в культуре, в основном свободные от структурных мутаций, подвергаются различным экспериментальным обработкам для выяснения характера и степени мутагенности того или иного воздействия. Вместе с тем кровь может быть взята у людей, которые подвергались в то или иное время воздействию мутагенных факторов. В этом случае, регистрируя характер и число мутаций, можно вскрыть последствия от таких воздействий, изучая структурные мутации хромосом в метафазах [80].

Стандартный цитогенетический метод – анализ хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови (стимулирование лимфоцитов периферической крови фитогемагглютинином с последующей фиксацией клеток в стадии метафазы и G-окрашиванием) – выполняется в соответствии с действующими правилами международной и отечественной практики [247]. Визуализация препаратов осуществляется микрофотографированием при увеличении $\times 1125$ с использованием специальной системы распознавания карิโอграммы (типа «Видео-Тест-Карио» (версия 3.0)). Заключение о карิโอ типе дается в соответствии с правилами Международной цитогенетической номенклатуры (International System for Cytogenetic Nomenclature, ISCN) – 2005 [375].

Цитогенетические эффекты мутагенного воздействия оцениваются, как правило, по следующим параметрам: процент аберрантных метафаз, количество хромосомных aberrаций на 100 клеток, число одиночных и парных разрывов на 100 клеток. Кроме этого, проводится учет aberrаций хромосомного и хроматидного типов, оценивается характер распределения aberrаций по клеткам, а также сочетания различных типов aberrаций в аберрантных клетках согласно рекомендациям Н.П. Бочкова [30].

Молекулярно-цитогенетический метод

Появление новых технологий молекулярной цитогенетики, основанных преимущественно на *in situ* гибридизации нуклеиновых кислот, значительно расширило возможности хромосомной диагностики [247]. Метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (Fluorescence *in situ* Hybridization, FISH) позволяет объективно выявлять индивидуальные хромосомы и их отдельные участки на метафазных пластинках (хромосомы в состоянии максимальной конденсации и визуализации) или интерфазных ядрах (деконденсированные хромосомы, без четкой морфологической структуры) на основе особенностей их молекулярно-генетического строения. Объектом исследования в данном случае являются особенности нуклеотидного состава конкретной хромосомы или ее отдельного участка.

Классический метод FISH-анализа основан на гибридизации известного по нуклеотидному составу ДНК-зонда с участком тестируемой хромосомы и с последующим выявлением результата гибридизации по метке – флюоресцентному сигналу в ожидаемом месте [360].

Методы экспериментального мутагенеза

Для изучения мутагенных эффектов генотоксичных агентов используются цитогенетические методы, выполняемые как *in vitro*, так и *in vivo*. Аномалии хромосом в экспериментальных условиях можно индуцировать различными агентами в клеточных культурах и в соматических клетках лабораторных животных *in vivo*. В последнем случае обычно в качестве модели используют клетки костного мозга животных. Это связано, во-первых, с тем, что клетки костного мозга имеют высокую пролиферативную активность и, во-вторых, с простотой приготовления препаратов.

Морфология хромосом большинства видов лабораторных животных хорошо изучена. Тестирование обычно проводят на мышах, анализируют и учитывают как число метафаз с абберациями, так и общее число структурных нарушений хромосом. Для работы обычно выбирают линии с низкой и стабильной частотой (=1 %) спонтанных аббераций. Мыши СВА/L асУ, F1 (СЗНх101) и F1 (СВАхС57 ВL/6) имеют низкий уровень спонтанных аббераций. Однако они по чувствительности к действию ряда мутагенов существенно отличаются друг от друга.

При тестировании химических соединений эксперименты проводят в два этапа. Первый этап предполагает обнаружение возможного эффекта вещества в максимальной концентрации, обработку культур проводят на 48-м часу роста и фиксируют клетки на 72-м часу. При наличии эффекта переходят к изучению зависимости «доза–эффект» (2-й этап). Клетки костного мозга асинхронны, и для установления наиболее чувствительной стадии клеточного цикла анализируют различные клеточные популяции, зафиксированные в различные сроки после воздействия. Рекомендуют фиксировать клетки через 6, 24 и 48 часов после введения животным тестируемого агента.

О мутагенной активности судят по частоте хромосомных аббераций, превышающей спонтанный уровень в норме. Типы индуцированных химическими мутагенами аббераций, как правило, аналогичны типам спонтанных аббераций. Уровень хромосомных аббераций в клетках костного мозга достаточно низок и составляет у большинства линий лабораторных мышей 1–2 %.

Для изучения химического мутагенеза у человека широко используется культура лейкоцитов человека [76]. Изменения лейкоцитов периферической крови человека в процессе культивирования в присутствии фитогемагглютинина достаточно исследованы. При таком культивировании происходит гибель всех форм лейкоцитов, за исключением малых лимфоцитов, которые претерпевают изменения, приводящие к митозу. К достоинствам культуры лимфоцитов человека относятся доступность материала, синхронность клеточной популяции, низкий уровень спонтанного мутирования, отработанность техники культивирования и изученность морфологии хромосом [183].

Микроядерный тест

Метафазный анализ, который используется при учете хромосомных aberrаций в соматических клетках животных и человека, требует много времени и высокой квалификации исследователя. Поиск же новых принципов учета структурных нарушений хромосом был направлен на упрощение метода.

В последнее время активно развиваются исследования по оценке уровня генетических повреждений клеток разных органов человека, особое внимание уделяется разработке и внедрению неинвазивных методов исследования. Самым доступным методом является микроядерный тест. Этот метод анализа генотоксичности (кластогенности) факторов различных агентов заключается в определении числа микроядер в интерфазных клетках (чаще всего в клетках циркулирующей крови или костного мозга) [13, 148, 371]. Микроядерный тест является достаточно новым, но уже общепринятым цитогенетическим методом оценки мутагенного действия агентов различной природы [277, 312].

Микроядра – внутриклеточные мелкие округлые хроматиновые образования, имеющие собственную оболочку, непрерывный гладкий край и расположенные обособленно от ядра. Микроядра возникают из фрагментов хромосом вследствие нарушений хромосомного аппарата делящейся клетки, которые лишены центромер и поэтому исключаются из клеточных ядер в момент деления клеток. Иными словами, они являются ацентрическими фрагментами, возникшими в результате структурных нарушений хромосом и не попавшими во вновь формирующееся ядро при делении клеток. Кроме того, они могут образовываться из хромосом, оставшихся в анафазе. Образование микроядер служит показателем нестабильности генома, отражением протекающих в клетках мутаций [113]. Результаты учета микроядер отражают результаты кластогенного действия на хромосомы изучаемого соединения [312].

К преимуществам микроядерного теста следует отнести быстроту, независимо от исследования вида кариотипа, нередко содержащего большое число мелких плохо различимых хромосом, надежность, а также то, что тестирование можно проводить в тканях с низкой митотической активностью. Микроядерный тест в си-

лу своей простоты и возможности быстрого анализа стал методом скрининга химических соединений на цитогенетическую активность [277, 323, 344].

Исследования по микроядерному тесту интенсивно развивались Ю.А. Ревазовой и В.С. Журковым (2000–2007). Лаборатория ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды» одна из первых в стране ввела в практику токсикологических исследований микроядерный тест на клетках костного мозга млекопитающих (Е.Г. Фельдт). Был охарактеризован спонтанный уровень клеток с микроядрами в костном мозге мышей и крыс, разработан алгоритм оптимального расчета выборок, обоснован метод статистической обработки результатов, рекомендована стандартная схема проведения экспериментов [152].

Для внедрения данного подхода в токсикологическую практику разработаны и утверждены методические рекомендации «Оценка мутагенной активности факторов окружающей среды в клетках разных органов млекопитающих микроядерным методом» [177]. Полиорганный микроядерный тест в настоящее время расширен до кариологического анализа, позволяющего учитывать не только микроядра, но и весь спектр морфологических изменений ядра клетки, оценивать клеточную кинетику по показателям пролиферации и апоптоза. Такой подход позволяет в одном эксперименте учитывать цитогенетическое и цитотоксическое действие исследуемого фактора [180].

С помощью этого метода проведено тестирование на мутагенную активность большого числа химических, физических и биологических агентов. Показано, что микроядерный тест по чувствительности не уступает тесту по изучению хромосомных aberrаций в клетках костного мозга животных, являясь одновременно гораздо менее трудоемким [113, 159, 315, 324, 328]. Микроядра можно изучать также в эритроцитах периферической крови людей [160, 315, 328]. Однако это очень трудоемкая процедура, так как селезенка селективно элиминирует эритроциты с микроядрами, поэтому их уровень очень низок [160, 370]. В настоящее время разработаны новые и модифицированы существующие методики учета микроядер в эритроцитах периферической крови млекопитающих. Набор

органов дополнен анализом клеток разных отделов желудочно-кишечного тракта, печени, легкого, мочевого пузыря, почек, щитовидной железы и семенников.

Выявленная корреляция между результатами микроядерного теста и частотой хромосомных aberrаций позволяет считать микроядерный тест хорошим индикатором воздействия различных химических агентов [243]. Наибольшее число клеток с микроядрами, как правило, наблюдается через 24–30 ч после однократного мутагенного воздействия [111]. При действии различных канцерогенов уровень эпителиальных клеток с микроядрами достоверно увеличивается в десятки раз по сравнению с контрольной выборкой [351, 366, 368, 385]. В то же время имеются работы, посвященные изучению протекторных препаратов, способных снижать уровень клеток с микроядрами [162, 328].

Исследования популяций человека с использованием цитогенетических биомаркеров, к которым относятся и микроядра, проводились и проводятся в России [35, 112], Армении [18, 161], на Украине [202], а также в ряде зарубежных стран [383, 384].

Распространенным методом является учет микроядер в полихромных эритроцитах, которым испытано большое количество соединений. Это связано с тем, что полихромные эритроциты легко распознаются, имеют короткий жизненный цикл и любое содержащееся в них микроядро является следствием хромосомных aberrаций в эритробластных клетках, возникших спонтанно или индуцированных исследуемыми агентами. Метод учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих является составной частью практически всех комплексов методов оценки мутагенных свойств у химических веществ, принятых почти во всех странах мира, проводящих такую оценку.

Не менее распространенным методом идентификации нарушений ядерного аппарата является микроядерный тест на клетках букального эпителия, предполагающий анализ частоты распространенности микроядер и других признаков ядерных аномалий букальных эпителиоцитов [162].

По мнению ряда авторов, состояние эпителиоцитов слизистых оболочек носа и ротовой полости является высокоинформа-

тивным показателем, своеобразным «зеркалом», динамически отражающим реакцию организма на воздействие разнообразных токсикантов, в том числе обладающих мутагенной активностью [115, 180, 261, 278]. Это связано с тем, что слизистые оболочки носа и рта, которые относятся к тканевым барьерам и имеют генетически детерминированные клеточные механизмы защиты от генотоксического воздействия, являются первой мишенью действия факторов окружающей среды на организм человека [25, 180]. В эколого-токсикологических исследованиях широко используются анализ кариологических показателей и микроядерный тест, которые относятся к группе неинвазивных методов исследования, позволяя оценить весь спектр морфологических изменений не только микроядра, но и ядра клетки, оценивать клеточную кинетику по показателям пролиферации и апоптоза [391].

При исследовании препараты мазков буккального эпителия готовят и анализируют в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека» [178] и классификацией кариологических показателей, предложенной Л.П. Сычевой [234]. Для детальной оценки результатов используется расширенный протокол учета аномалий клеток согласно рекомендациям Л.П. Сычевой [234].

В исследуемых препаратах учитываются отдельно лежащие клетки с непрерывным гладким краем ядра. Микроядра идентифицируются как хроматиновые тела округлой или овальной формы с гладким непрерывным краем, размером не более 1/3 ядра, лежащие четко отдельно от основного ядра, не преломляющие свет, имеющие интенсивность окрашивания и рисунок хроматина такой же, как у основного ядра, находящиеся с ним в одной плоскости [180]. В каждом препарате проводится анализ 1000 клеток, учитывая отношение количества клеток с микроядрами и другими признаками ядерной дегенерации к общему числу ядросодержащих клеток (в ‰).

В протоколе микроядерного теста регистрируются ядерные аномалии по: 1) цитогенетическим характеристикам (частота клеток с микроядрами, протрузиями, ядерным мостом и ядром ати-

пичной формы), 2) показателям пролиферации (клетки с двумя, тремя и сдвоенными ядрами), 3) ранней деструкции ядра (клетки с перинуклеарной вакуолью, конденсацией хроматина, вакуолизацией ядра), 4) завершению деструкции ядра (клетки с кариорексисом, кариопикнозом, полным кариолизисом) и 5) наличию апоптотных тел в цитоплазме клеток. Рассчитываются интегральные показатели, такие как общее количество цитогенетических нарушений, суммарный показатель пролиферации (сумма всех клеток с двумя и более ядрами и сдвоенными ядрами), апоптический индекс (сумма клеток на стадии поздней деструкции ядра). Для сравнительного анализа частоты клеток с различными типами аномалий ядра используется критерий хи-квадрат (%).

Микроядерный тест позволяет в одном эксперименте учитывать цитогенетическое и цитотоксическое действие исследуемого фактора. На основании преобладания тех или иных типов аномалий или их сочетаний можно более надежно установить факт экспозиции, определить направление эффекта (гено- или цитотоксическое) и конкретизировать его природу: мутации, апоптоз, амплификация ДНК или некроз, влияние на созревание клеток или индукция кератинизации. Исключительно генотоксическое происхождение приписывается микроядрам и индуцированному апоптозу. Предположительно генотоксическое происхождение – двуядерности и микроядрам с протрузиями типа «разбитое яйцо» (выглядит как микроядро, связанное с основным ядром мостиком нуклеоплазмы) [392]. Пикноз и конденсация хроматина являются нормальными событиями при созревании эпителиальных клеток, но их частоты могут возрастать в ответ на повреждающее воздействие. Апоптоз является одним из основных механизмов элиминации клеток, несущих генетические повреждения, повышение частоты клеток с апоптозом выше нормального уровня может свидетельствовать о генотоксическом воздействии на ткань. Целесообразно использовать данный тест совместно с другими, так как микроядерный тест не позволяет точно установить тип хромосомных aberrаций и идентифицировать хромосомы, в которых они произошли.

В целом оценка микроядер, являющихся результатом структурных и численных хромосомных aberrаций, рекомендуется для использования в эпидемиологических исследованиях в качестве индикатора химического мутагенеза. Разрывы и репарация повреждения ДНК – обычно преходящий феномен, возникающий в момент воздействия мутагенов и вскоре исчезающий, что делает его условно пригодным для популяционного мониторинга мутаций и полезным для оценки генетического статуса организма и его чувствительности к действию химических факторов внешней среды.

Этот подход оказался востребованным в связи с быстрым развитием нанотехнологий и наноматериалов, которые считаются инертными и имеют свои особенности биологического действия по сравнению с химическими соединениями. Остро встала проблема создания системы тестирования наноматериалов для обеспечения их безопасности для человека. В рамках Программы РАМН «Нанотехнологии и наноматериалы в медицине на 2008–2015 гг.» в ряде ведущих научно-исследовательских учреждений – ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. Н.Н. Сысина», ФНЦ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана и др. – начаты комплексные исследования по оценке генетической безопасности наноматериалов.

Тест окислительного повреждения ДНК

Высокоинформативным маркером генетической нестабильности соматических клеток и окислительной активности на уровне ДНК клетки является модифицированный нуклеозид – 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, который экскретируется с мочой [85]. Актуальность исследования данного показателя продиктована свойством множества химических мутагенов при воздействии на биологические макромолекулы – нуклеиновые кислоты, белки и липиды – индуцировать эндогенные активные формы кислорода (АФК) (reactive oxygen species), которые включают ионы кислорода (супероксид – O_2^-), свободные радикалы (высокоактивный радикал гидроксила – OH^\cdot), ион гипохлорита (OCl^-) и перекиси как неорганического, так и органического происхождения – H_2O_2). АФК, имея неспаренный электрон, обладают биологическим эффектом, кото-

рый, в зависимости от концентрации АФК, может быть регуляторным или токсическим. АФК исходно являются продуктами нормального клеточного метаболизма.

Главным источником АФК в клетках являются митохондрии. Обычно примерно 98 % всего кислорода, поступающего в клетки, используется для окисления субстратов с образованием АТФ и выделением тепла, и лишь 2 % используется в реакциях образования АФК [261], которые могут значительно возрасти при усиленном поступлении кислорода в клетки или нарушении работы электронно-транспортной цепи митохондрий. При патологических состояниях их генерация значительно увеличивается и не компенсируется антиоксидантной системой защиты, в результате чего АФК вызывают выраженные цитотоксические эффекты. При токсическом эффекте АФК разрушают митохондрии и являются мощными индукторами апоптоза [190]. Процесс может усугубляться естественными механизмами, особенно нарушенным аэробным клеточным метаболизмом.

Поскольку период жизни АФК слишком мал, то оценить уровень их продукции в клинических условиях практически невозможно. Поэтому определение увеличения продукции АФК осуществляют косвенным путем – по содержанию ряда метаболитов, образующихся в результате окислительной модификации липидов, белков и нуклеиновых кислот [152, 206].

Вызываемые АФК повреждения ДНК включают одиночные и парные разрывы цепей ДНК за счет расщепления дезоксирибозы, образование апуриновых и апиримидиновых сайтов, сшивки ДНК-ДНК и ДНК-белок и модификацию азотистых оснований путем окисления [86]. Модифицированные азотистые основания являются наиболее специфичными продуктами генотоксического эффекта АФК и, как все другие перечисленные выше повреждения, могут быть индуцированы и нерадикальными механизмами. Под действием АФК образуются более 20 разновидностей модифицированных продуктов ДНК (8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, тимингликоль, 8-гидроксидеооксиаденозин, 5-гидроксидезоксицитидин и др.). Из всех оснований ДНК гуанин является наиболее окисляемым активными формами кислорода, следовательно, одной из наи-

более чувствительных и биологически важных мишеней, а продукт его окисления 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-OHdG) чаще всего обнаруживают в ДНК различных клеток и тканей [225, 337, 338]. Поскольку 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин является наибольшим по величине выхода продуктом, образуемым при действии АФК на нуклеиновые кислоты, то данный показатель в настоящее время считается одним из основных биомаркеров окислительного повреждения ДНК [85, 294]. Концентрация 8-OHdG возрастает при воздействии токсичных веществ, особенно мутагенов.

Среди различных воздействий, ведущих к интенсивной генерации АФК и повреждению ДНК, ее спонтанной нестабильности, мутагенезу, роль химических мутагенов является наиболее значимой. Каждый свободный радикал, образовавшийся в организме, может инициировать серию цепных реакций, которые идут до тех пор, пока не будут удалены свободные радикалы. Клетки обладают различными механизмами защиты, чтобы справляться с окислительными повреждениями, вызванными АФК и другими свободными радикалами. Высокая реакционная способность АФК делает их чрезвычайно токсичными для биологических систем на всех уровнях – от молекулярно-клеточного до организменного.

В отличие от других производных оснований, образованных под действием АФК, блокирующих репликационный процесс, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозинин обладает неоднозначными субстратнокодowymi свойствами при биосинтезе нуклеиновых кислот, что приводит к точковым мутациям трансверсионного типа G:C-A:T.

При различных патологических состояниях множество механизмов репарации ДНК привлекает внимание исследователей. Удаление повреждения ДНК и восстановление непрерывности ее двухцепочечной структуры, активация сигналов (checkpoints) о повреждениях ДНК, которые останавливают клеточный цикл и предотвращают перенос поврежденных хромосом, изменения транскрипционного ответа клетки и апоптоз – вот некоторые важные ответные реакции на повреждения ДНК [322, 355, 359, 363].

О важности удаления 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина из организма свидетельствует существование нескольких типов репара-

ции этого повреждения у высших и низших организмов. Действительно, в настоящее время установлена связь между образованием 8-OHdG и такими процессами, как мутагенез [345], канцерогенез [270, 357, 410], старение [106, 108, 271]. Поэтому исследование механизмов образования 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в ДНК при различных воздействиях и его поведение в биологических процессах представляют актуальную фундаментальную проблему.

В настоящее время организован Европейский комитет, в рамках которого ведутся работы по стандартизации нарушений ДНК (European Standards Committee on Oxidative DNA Damage (ESCODD)), в частности, уровень 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в клеточных ДНК нормируется на уровне 0,5–5 повреждений на 106 гуанозиновых основаниях [308].

Нуклеозид – это соединение одного из оснований нуклеиновой кислоты с пентозой. В зависимости от типа сахара эти соединения называют либо рибонуклеозидами, либо дезоксирибонуклеозидами. Наиболее важные нуклеозиды образуются на основе аденозина, гуанозина, цитидина и урицила. Нормальные нуклеозиды реутилизируются в организме, однако измененные нуклеозиды не могут встраиваться при новом синтезе РНК и ДНК. Они переходят в мочу вместе с небольшим количеством нормальных нуклеозидов. Поэтому количество измененных нуклеозидов в моче служит критерием изменений молекул ДНК и РНК. В клетках человека образовавшийся 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин подвергается репарации и выводится из клетки в течение приблизительно 9–62 минут. При воздействии свободных радикалов на эти молекулы в случае окислительного стресса в моче появляются окисленные формы нуклеозидов и их предшественников [264].

Референтные величины содержания 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в плазме крови составляют 70–120 пмоль/дм³; в моче – 5–30 нмоль/дм³. Элиминированный 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин может быть выявлен в различных биологических жидкостях: плазме крови, лимфе, моче, синовиальной и интерстициальной жидкостях. Вместе с тем репаративная система не обеспечивает полное удаление метаболита, и часть его остается в структуре клеточной ДНК. Например, в ДНК лейкоцитов крови содержание

8-гидрокси-2-дезоксигуанозина составляет в среднем 0,04–0,25 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин/дезоксигуанозин $\cdot 10^5$ [221]. Удаленный в результате репарации 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин поступает в кровь, откуда в неизменном виде экскретируется в мочу и удаляется из организма. Суточная экскреция 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина с мочой составляет в норме 200–600 пмоль/кг массы тела (1,81–25,6 мкмоль 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина/моль креатинина) [120], что соответствует 168–504 окислительным модификациям гуанина в каждой из $5 \cdot 10^3$ клеток организма [362].

Поступающий с пищей 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин подвергается гидролизу в желудочно-кишечном тракте, что исключает возможность увеличения концентрации метаболита в крови и моче за счет экзогенного поступления. В связи с этим концентрация 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в плазме крови и моче может служить в качестве наиболее точного интегрального биомаркера для оценки окислительного повреждения ДНК в целостном организме.

Измененные нуклеозиды определяют несколькими методами: методом газовой хроматографии–масс-спектрометрии (ГХ–МС), методом ВЭЖХ–МС–МС, методом ВЭЖХ с амперометрическим детектором, а также иммунным методом и электрофорезом [406].

В целом в рамках оценки генотоксического действия химических веществ при обследовании населения и производственных групп существенно расширен спектр методов исследований. Наряду с традиционным учетом аберраций хромосом в лимфоцитах периферической крови активно использован учет микроядер в клетках слизистой щеки, учет микроядер в лимфоцитах периферической крови, а также учет врожденных пороков развития и врожденных морфогенетических вариантов у детей. Большие исследования показали связь оксидантного статуса и уровня эмоционального стресса у обследованных лиц с частотой показателей генотоксичности в клетках человека [158]. Показано, что групповые сравнения биомаркеров эффекта позволяют оценить генетическую безопасность исследуемых факторов; индивидуальная оценка комплекса показателей позволяет формировать группы риска с целью дальнейшей коррекции состояний. Этот подход имеет большое значение для контроля эффективности индивидуальных профилакти-

тических мероприятий, в случае заболевания – для контроля и коррекции лечения и в целом может быть базисом «Genom Health Clinic» («Клиники здоровья генома») – парадигмы предотвращения заболеваний на индивидуальном уровне [311].

Формирование национальной nanoиндустрии, обозначенное Программой развития nanoиндустрии в Российской Федерации до 2015 года как важнейшее приоритетное стратегическое направление, определяющее новые подходы к преобразованию отечественной промышленности, влечет за собой необходимость системного развития работ по изучению потенциальных угроз в сфере жизнедеятельности человека, связанных с мировым развитием и распространением нанотехнологий и нанобиотехнологий.

Прогнозируемый рост экономики, вызванный внедрением нанотехнологий, требует ясного понимания всех возможных рисков, связанных с их использованием, для здоровья [169, 205]. Наличие совершенно иных физико-химических свойств у наноматериалов может обуславливать и другие виды биологического, в том числе токсического действия, нежели вещества в обычном физико-химическом состоянии [47, 236, 354]. В связи с постоянным увеличением контакта населения и работающих с продуктами nanoиндустрии в различных сферах производства и потребления особую значимость приобретают вопросы токсиколого-гигиенической оценки безопасности наноматериалов для здоровья человека, в том числе генотоксического эффекта.

Недостаточная изученность особенностей мутагенного воздействия наноразмерных химических веществ диктует необходимость расширения исследований в этом направлении для прогнозирования и разработки критериев безопасности продукции, содержащей в своём составе наночастицы.

В современных токсикогенетических исследованиях в последние годы начало интенсивно развиваться направление, связанное с генетически обусловленной чувствительностью человека к неблагоприятному действию химических факторов окружающей и производственной среды. Вариабельность генома человека (примерно 3 млрд пар оснований) по современным оценкам составляет 2–10 миллионов пар оснований, часть из которых и определяет ин-

дивидуальные особенности ответа на воздействие химических веществ [232]. Выявление генетических особенностей, которые определяют индивидуальные реакции организма на действие химических веществ, позволяет целенаправленно прогнозировать побочные эффекты. Проводятся исследования по оценке нестабильности генома при действии химических веществ с учетом биомаркеров чувствительности на генетическом («гены предрасположенности»), клеточном (репарации ДНК), организменном (стресс, оксидантный статус) уровнях.

Это направление определило необходимость применения новых методов оценки биомаркеров чувствительности, к которым можно отнести аллельные варианты генов «предрасположенности» или «устойчивости» к действию мутагенных факторов, развитию патологических состояний или мультифакториальных заболеваний.

Таким образом, применение генетических методов и подходов позволяет расширить доказательную базу причинения вреда здоровью населению и работающим в условиях воздействия факторов риска, при определении уровней безопасности различных загрязнений, атмосферного воздуха, питьевой воды, почвы, отходов, при оценке безопасности наноматериалов, гигиенической характеристике условий проживания населения.

Перспективы дальнейшей работы в первую очередь связаны с дальнейшим развитием нормативно-методической базы, регламентирующей проведение генетических исследований в области гигиены, гармонизированных с международными подходами и учитывающих имеющиеся научные наработки в этой области знаний.

Глава 2

Цитогенетические маркеры эффекта при воздействии химических мутагенов

2.1. Ароматические углеводороды как факторы риска цитогенетических нарушений у населения

Среди ведущих загрязнителей объектов среды обитания и производственной среды, представляющих опасность развития цитогенетических нарушений, выделяют ароматические углеводороды.

Ароматические углеводороды (в соответствии с международной систематической номенклатурой органических соединений ИЮПАК (IUPAC) – арены) – бензол и его ближайшие гомологи (толуол, о-, м-, п-ксилолы, стирол, этилбензол, фенол) – являются компонентами эмиссий предприятий нефтехимической, химической промышленности, основного органического синтеза, выбросов автотранспорта [41, 46].

Наиболее распространенным из ароматических углеводородов химическим продуктом является бензол. Производство бензола ежегодно увеличивается и к 2020 году составит порядка 57 миллионов тонн [172]. Бензол по составу относится к ненасыщенным углеводородам (гомологический ряд C_nH_{2n-6}), но в отличие от углеводородов ряда этилена C_2H_4 проявляет свойства, присущие насыщенным углеводородам (для них характерны реакции присоединения) только при жёстких условиях, а вот к реакциям замещения бензол более склонен. Такое «поведение» бензола объясняется его особым строением: нахождением всех связей и молекул на одной плоскости и наличием в структуре сопряжённого π -электронного облака.

Бензол широко распространен в окружающей среде, что подтверждается результатами исследований атмосферного воздуха [393], воды [306, 329], почвы [393], атмосферных осадков и некоторых продуктов питания [274].

Уровни бензола в атмосферном воздухе и воде зарегистрированы, но есть необходимость в актуализации информации. Бензол

значительно не загрязняет продукты питания, однако некоторое его поступление в продовольственные культуры, потребляемые человеком, может произойти в первую очередь из атмосферного воздуха [320]. Общая концентрация бензола в открытых продовольственных культурах, потребляемых человеком, оценена в 587 нг/кг. В настоящее время необходимым является накопление современных данных об уровнях бензола в продуктах питания для репрезентативной оценки количества потребления бензола с пищей [393].

Основные источники поступления ароматических углеводородов в атмосферный воздух – это перегонка угля, ряд нефтехимических процессов, в частности, каталитический реформинг, перегонка сырой нефти и алкилирование низших ароматических углеводородов, выбросы автомобильного транспорта [46]. Физико-химические свойства соединений этого класса (гидрофобность, высокая сорбционная способность и стабильность) способствуют их аккумуляции в природных экосистемах, в том числе в атмосфере.

Основной путь поступления бензола и его гомологов в организм – ингаляционный. При экспозиции через органы дыхания в виде паров загрязнения сразу попадают в кровеносное русло в результате диффузии через альвеолярные капилляры, обходя защитные детоксикационные барьеры, в том числе и печень [41]. Не исключается также поступление бензола и его гомологов перкутаным путем – через неповрежденную кожу [41, 137].

При хроническом поступлении бензола в организм большая часть его определяется в жировой ткани, костном мозге. Значительная часть бензола выводится из организма в неизменном виде с выдыхаемым воздухом и с мочой. Другая часть бензола окисляется с образованием фенола, дифенолов, которые выводятся с мочой в виде глюкуроновой кислоты и соединений с серой [14].

Характер повреждающего действия ароматических углеводородов в значительной мере определяется химической структурой – устойчивой циклической группой атомов (бензольное ядро или кольцо) с особым характером химических связей и наличием метильных ($=\text{CH}_3$) или гидроксильных ($=\text{OH}$) групп у гомологов [46]. Мутагенный эффект в организме реализуется за счет образования из ароматических углеводородов под действием ряда ферментов эпок-

соединения, реагирующего с гуанином, что препятствует синтезу ДНК, вызывает нарушение или приводит к возникновению мутаций. Кроме этого, токсичное действие данных соединений усугубляется образованием в процессе биотрансформации агрессивных метаболитов (ареноксидов) [137]. Ареноксиды формируют ковалентные связи с нуклеофильными структурами клеток, индуцирующих перекисное окисление липидов клеточных мембран и вызывающих нарушение процесса репарации ДНК. Продуктом повреждения ДНК и биомаркером оксидативного стресса является модифицированный нуклеозид 8-гидрокси-2-деоксигуанозин [85].

Ароматические углеводороды, в том числе бензол, являются ксенобиотиками. Многочисленные исследования подтверждают мутагенные эффекты ксенобиотиков, которые инициируют генные, хромосомные и геномные нарушения в пролиферирующих клетках плода, что проявляется спонтанными абортами либо аномалиями развития, и подчеркивают необходимость дальнейшего проведения исследований в области влияния химических мутагенов окружающей среды различных регионов на репродуктивное здоровье населения [65, 193].

В результате мониторинговых наблюдений и натурных исследований (2008–2011 годы) установлено, что в зонах размещения химических и нефтехимических производств в атмосферном воздухе населенных мест и в зонах с развитой автотранспортной инфраструктурой отмечается систематическое превышение гигиенических нормативов концентраций бензола на уровне до 2 ПДК_{с.с.}, этилбензола – 2,3 ПДК_{с.с.}, стирола, фенола – 1,1–2,0 ПДК_{с.с.}, толуола – 1 ПДК_{с.с.} [174].

Хроническая экспозиция ароматических углеводородов при ингаляционном пути поступления в организм (на примере бензола и фенола) характеризуется средней суточной дозой бензола до 0,012 мг/(кг·сут), фенола 0,006 мг/(кг·сут) [204]. Внешнесредовая экспозиция ароматических углеводородов обуславливает риск развития цитогенетических нарушений, превышающий приемлемый уровень ($HQ=1$) более чем в 6 раз (рис. 2.1, 2.2). Численность экспонированного населения, находящегося в условиях неприемлемого уровня риска здоровью, составляет 773,0 тыс. человек, в том числе детей – 138,0 тыс.

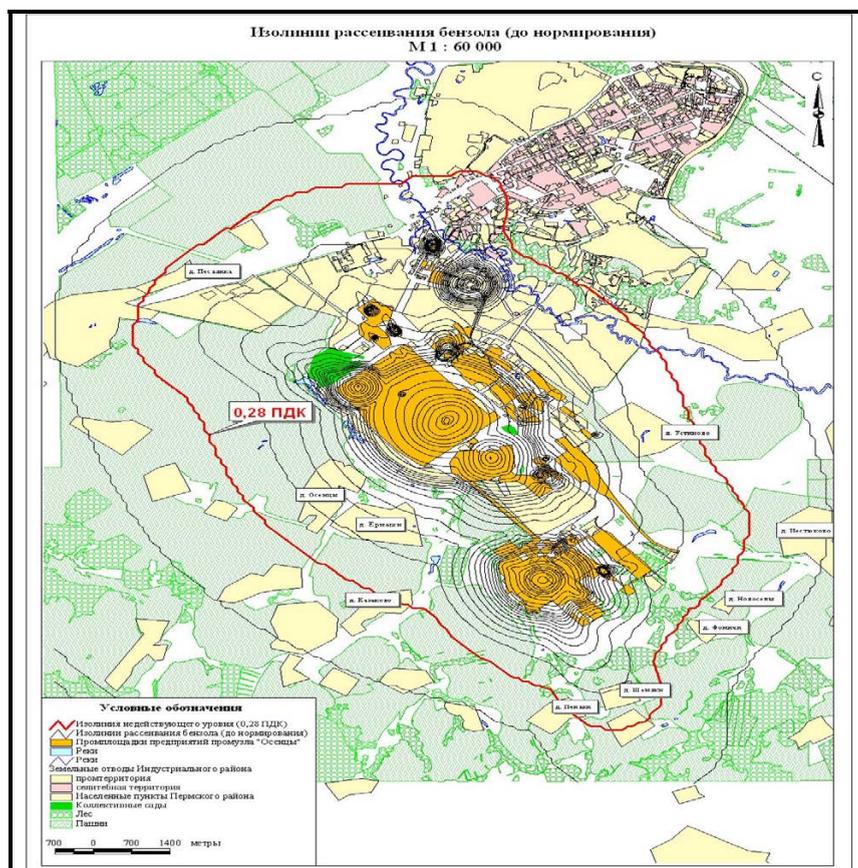


Рис. 2.1. Изолинии рассеивания бензола от стационарных источников выбросов в атмосферный воздух в зоне размещения нефтеперерабатывающего производства

Доказательством реализации опасности являлась идентификация в крови экспонированных детей как наиболее чувствительной субпопуляции бензола, о-ксилола, толуола, стирола в диапазоне концентраций от 0,006 до 0,05 мг/дм³, не идентифицированных в крови детей, проживающих вне зоны экспозиции исследуемых соединений ($p = 0,000...0,017$) [51, 109]. Полученные данные об отсутствии указанных представителей ароматических углеводородов в крови неэкспонированных детей сопоставимы с данными научной

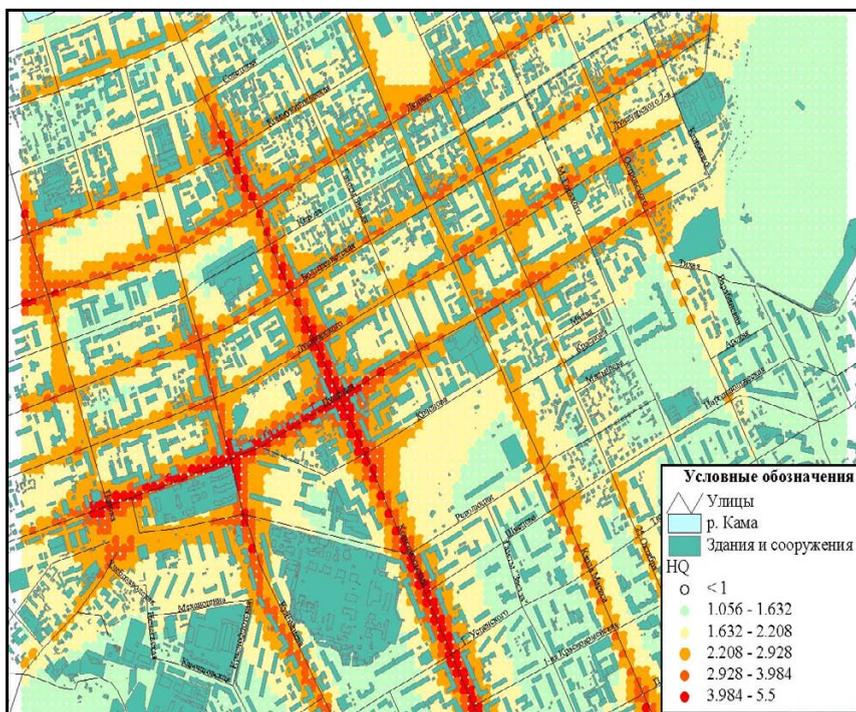


Рис. 2.2. Риск развития цитогенетических нарушений при хроническом ингаляционном поступлении бензола, обусловленного выбросами автотранспорта в атмосферный воздух

литературы об абсолютной чужеродности ароматических углеводов для живых организмов (так называемых ксенобиотиков) [237, 238]. Кроме этого, в крови экспонированных детей методом газовой хроматографии [175] обнаружены повышенные концентрации фенола ($0,0688 \pm 0,012$ мг/дм³), превышающие в 3,3 раза аналогичные показатели у детей, проживающих вне экспозиции исследуемых загрязнителей ($0,021 \pm 0,0011$ мг/дм³, $p = 0,011$) [103].

Выявление и оценка параметров зависимости «суммарная средняя суточная доза загрязняющего вещества, усредненная на годовую экспозицию – концентрация токсиканта в крови» позволили получить адекватные модели зависимости ($F \geq 3,96$, $p \leq 0,05$) между суточной дозой фенола ($R^2 = 0,89$), бензола ($R^2 = 0,71$), стирола ($R^2 = 0,65$), поступающих с атмосферным воздухом, и концентраци-

ей данных соединений в крови. Полученные достоверные зависимости позволили обосновать бензол и фенол в крови в концентрациях выше $0,006 \pm 0,0001$ мг/дм³ и $0,021 \pm 0,0011$ мг/дм³ соответственно в качестве маркеров внешнесредовой экспозиции бензола и фенола [204].

При цитогенетическом исследовании установлен полиморфизм хромосом у обследованных экспонированных и неэкспонированных детей, но численный состав и индивидуальное строение хромосом у детей при экспозиции ароматических углеводородов характеризуются большей частотой встречаемости полиморфных изменений (21,1 %) относительно выявленных изменений хромосом у детей, находящихся вне экспозиции данных загрязнений, как в условиях конкретного наблюдения (7,1 %, $p = 0,009$), так и у нормальной популяции детей Российской Федерации (4–6 %) [69, 324]. При этом, по данным ряда авторов, в условиях отсутствия воздействия химических мутагенов среди детей с недифференцированными формами умственной отсталости, множественными врожденными пороками и/или микроаномалиями развития носители макровариантов гетерохроматиновых районов хромосом встречаются с частотой до 16 % [37, 69, 337].

Полиморфизм хромосом у детей в условиях хронической экспозиции ароматических углеводородов представлен:

– увеличением размеров спутников, спутничных нитей у акроцентрических хромосом (46,XX, 15ps+[11], 46,XX, 13pstк+[11]);

– увеличением размеров гетерохроматиновых сегментов метацентрических и субметацентрических хромосом (46,ХЧ,1qh+[11], 46,ХУ,9qh+[11]);

– полиморфными вариантами двух и более хромосом в кариотипе (46,ХУ,1qh+,9qh+,21pstк+[11]).

Спектр выявленных вариантов полиморфизма у детей, проживающих вне экспозиции исследуемых факторов риска, характеризуется наличием полиморфизма хромосом только в виде увеличения размеров спутников акроцентрических хромосом (46,ХУ, 14ps+[11], 46,XX, 21ps+[12]) (табл. 2.1, рис. 2.3).

Обращает на себя внимание тот факт, что в структуре полиморфизма хромосом у экспонированных детей идентифицированы

Таблица 2.1

Полиморфные изменения хромосом у детей в условиях экспозиции ароматических углеводов

Полиморфизм акроцентрических хромосом	Полиморфизм гетерохроматиновых сегментов хромосом	Смешанный полиморфизм
Экспонированная субпопуляция		
46,XX, 21ps+[11] 46,XY,13pstk+,14ps+[11]	46,XYqh-[11] 46,XY,16qh+[12] 46,XX,1qh+[13]	46,XY,1qh+,15ps+,16qh+[11] 46,XY,1qh+,21pstk+[11] 46,XY,1qh+,22ps+[11] 46,XY,1qh+,9qh+,21pstk+[11]
Неэкспонированная субпопуляция		
46,XX,15ps+[11] 46, XX,22 ps+[12]	46,XX,1qh+[13] 46,XX, 9qh+[12]	Не обнаружен

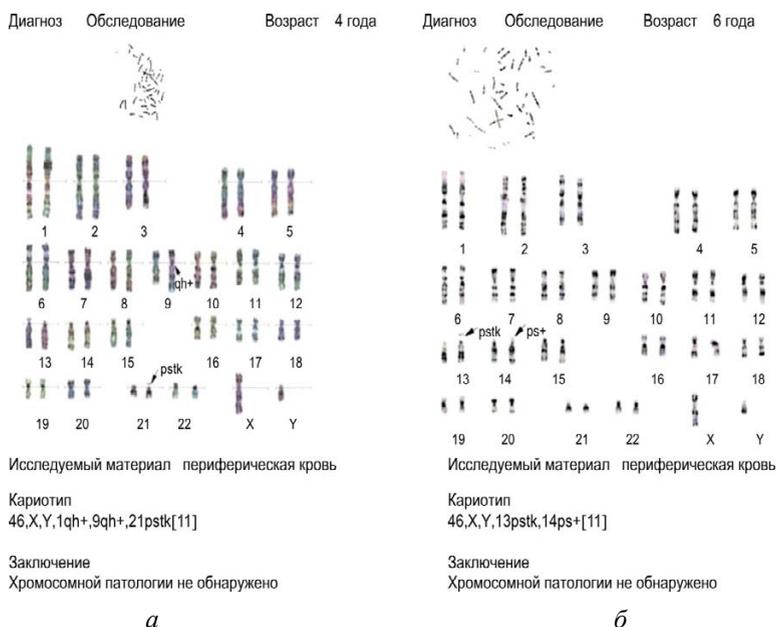


Рис. 2.3. Варианты полиморфизма хромосом у детей при хронической экспозиции ароматических углеводов: а – смешанный полиморфизм 1-я, 9-я и 21-я хромосомы, вариант нормы; б – полиморфизм акроцентрических хромосом, вариант нормы

полиморфные изменения не только одной хромосомы (в виде увеличения спутников и/или спутничных нитей в акроцентрических хромосомах или гетерохроматиновых участков в метацентрических и/или субметацентрических хромосомах), но и одновременно двух и более хромосом. Данные изменения, включающие полиморфизм нескольких хромосом, у детей вне экспозиции не идентифицированы.

Цитогенетическая индикация нарушений ядерного аппарата клетки при скрининговом обследовании детей (2011–2012 годы) с использованием микроядерного теста на буккальных эпителиоцитах показала, что при хроническом аэрогенном воздействии бензола в концентрации, до 6,7 раза превышающей референтный уровень (RfC_{chr}) [204], выявляются ядерные аномалии в буккальных эпителиоцитах, частота распространенности которых до 5 раз превышает аналогичные показатели у неэкспонированных детей и среднепопуляционные значения нормы (от 0,3 до 0,8 ‰). Спектр ядерных аномалий включает микроядра, ядерные протрузии, ядра с круговыми насечками и вакуолизацией, клетки с апоптозными телами и многоядерные клетки. В исследованиях, выполненных отечественными авторами, установлены достаточно близкие фоновые уровни буккальных эпителиоцитов с микроядрами (табл. 2.2) [180].

Таблица 2.2

Частота буккальных эпителиоцитов с микроядрами
в клетках у детей из регионов Российской Федерации

Обследованный регион	Частота клеток с микроядрами, ‰	Источник литературы
С.-Петербург	0,58–0,77*	[119]
Свердловская область	0,22–1,2*	[209]
Воронеж	0,3–1,3*	[35]
С.-Петербург	0,36–0,67*	[144]
Чапаевск	0,33–0,56*	[262]
Москва	0,42	[260]
	0,0–0,19*	[8]
	0,25	[388]

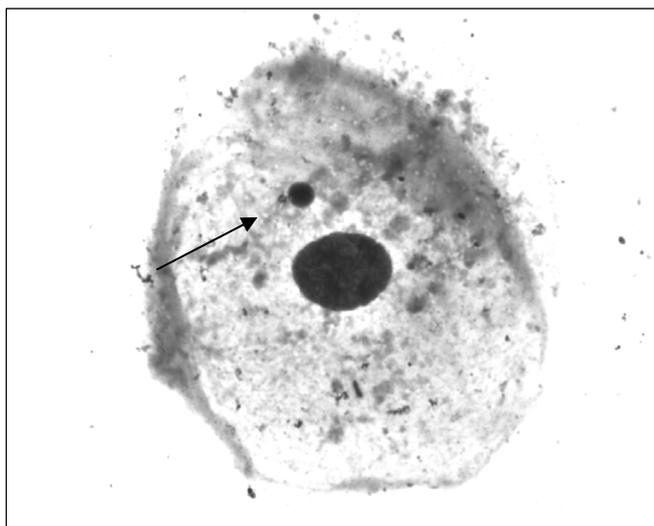
Примечание: * – колебания в подгруппах

Идентификация нарушений ядерного аппарата позволила установить среднюю величину встречаемости у экспонированных детей клеток с микроядрами, которая составила $3,05 \pm 0,66$ ‰, ядерными протрузиями типа «язык» – $0,95 \pm 0,28$ ‰, ядерными протрузиями типа «разбитое яйцо» – $0,23 \pm 0,14$ ‰, ядрами с круговой насечкой – $1,81 \pm 0,31$ ‰, ядрами с вакуолизацией – $14,78 \pm 1,50$ ‰, многоядерных клеток – $0,22 \pm 0,13$ ‰, клеток с апоптозными телами – $1,71 \pm 0,34$ ‰ (табл. 2.3). При этом частота встречаемости буккальных эпителиоцитов с круговой насечкой ядра, многоядерных клеток в исследованной выборке детей достоверно выше в 1,3–1,5 раза аналогичных показателей у неэкспонированных детей ($p = 0,008 \dots 0,04$). Типы ядерных аномалий в буккальных эпителиоцитах детей представлены на рис. 2.4.

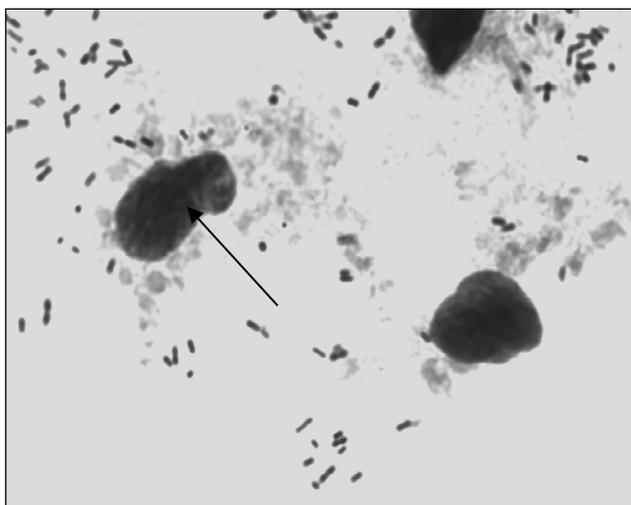
Таблица 2.3

Частота изменений эксфолиативных буккальных эпителиоцитов у детей (микроядерный тест, 2012 год)

Показатели, ‰	Экспонированная группа ($M \pm m$)	Неэкспонированная группа ($M \pm m$)	Достоверность различий ($p \leq 0,005$)
Цитогенетические показатели			
Микроядра	$3,05 \pm 0,66$	$0,64 \pm 0,09$	0,000
Ядерные протрузии типа «язык»	$0,95 \pm 0,28$	$0,31 \pm 0,06$	0,000
Ядерные протрузии типа «разбитое яйцо»	$0,23 \pm 0,14$	$0,09 \pm 0,03$	0,031
Показатели пролиферации			
Ядра с центральными круговыми насечками	$1,81 \pm 0,31$	$1,17 \pm 0,10$	0,040
Многоядерные клетки	$0,22 \pm 0,13$	$0,17 \pm 0,05$	0,008
Показатели деструкции			
Ядра с вакуолизацией	$14,78 \pm 1,50$	$9,86 \pm 0,19$	0,001
Клетки с апоптозными телами	$1,71 \pm 0,34$	$0,59 \pm 0,15$	0,003

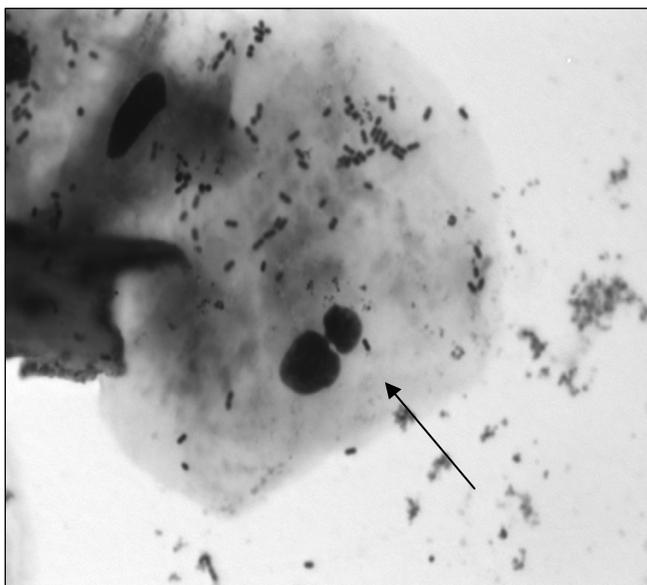


a

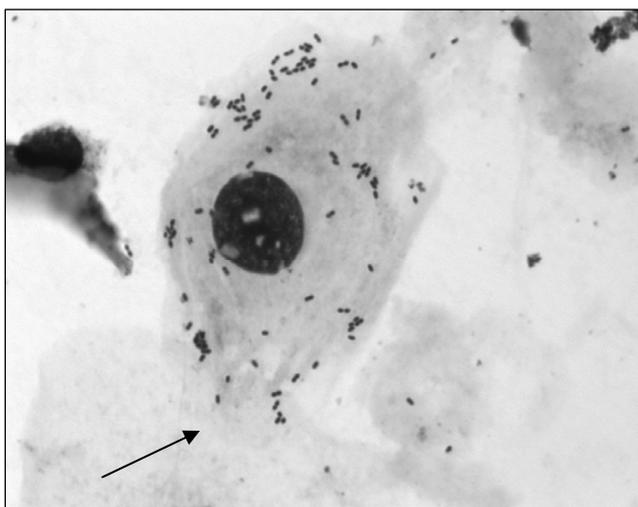


б

Рис. 2.4. Типы клеточных аномалий в эксфолиативных буккальных эпителиоцитах детей в условиях хронической экспозиции ароматических углеводородов: *a* – микроядро; *б* – ядерная протрузия типа «язык»; *в* – ядерная протрузия типа «разбитое яйцо»; *г* – ядра с вакуолизацией; *д* – ядро с круговой насечкой; *е* – двухядерная клетка; *ж* – трехядерная клетка; *з* – многоядерная клетка (см. также с. 84–86)

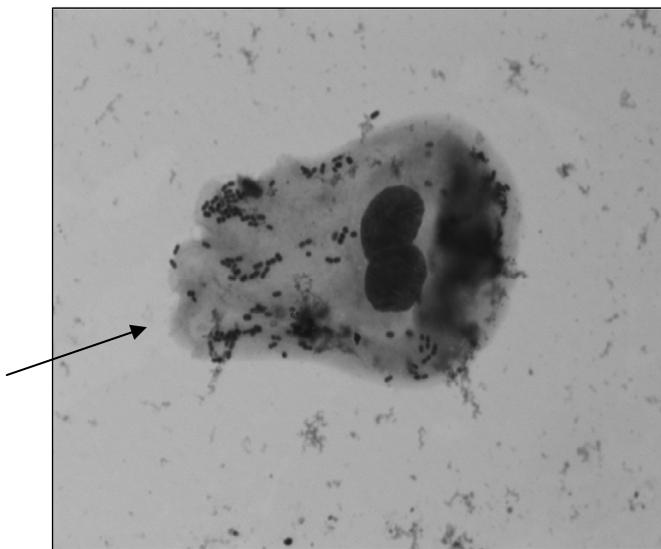


6

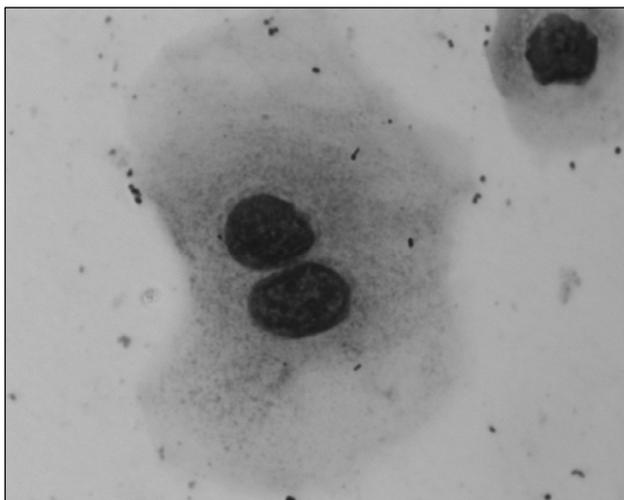


2

Рис. 2.4. Продолжение

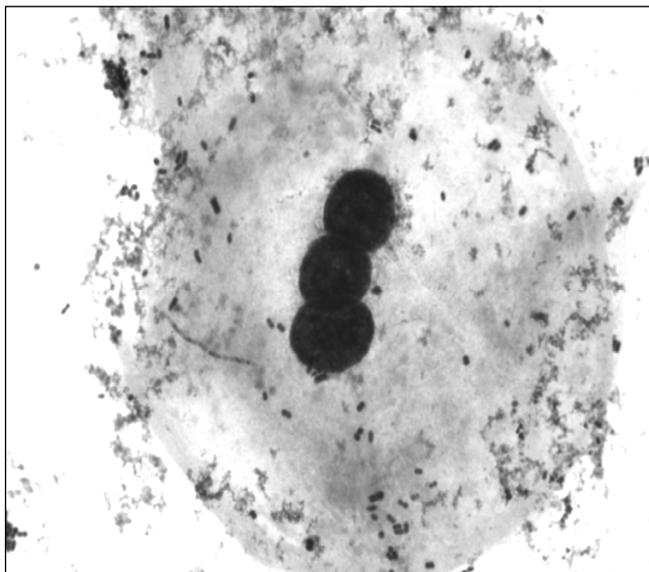


д

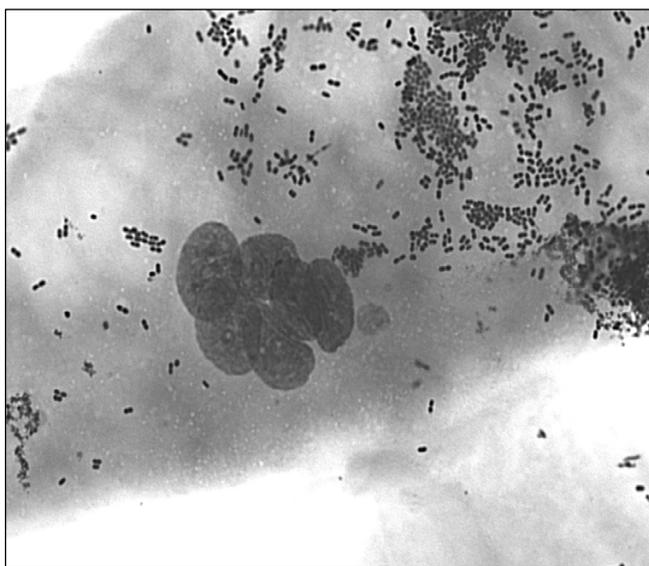


е

Рис. 2.4. Продолжение



Ж



З

Рис. 2.4. Окончание

Выявленное повышение частоты показателей пролиферации свидетельствует о сдвиге клеточной кинетики и характеризует мутагенное действие изучаемых химических факторов на организм детей. Сравнительный анализ признаков деструкции ядра свидетельствует о более выраженных процессах активации некротических и апоптотических процессов в ткани в условиях воздействия факторов риска. Частота встречаемости у детей клеток с вакуолизацией ядра достоверно превысила в 1,5 раза, апоптотических тел – в 2,9 раза аналогичные показатели у детей, проживающих в условиях отсутствия воздействия факторов риска развития нарушений ядерного аппарата ($p = 0,001 \dots 0,003$).

У детей, проживающих в зонах хронической экспозиции ароматических углеводородов, установлена активизация процесса окислительного повреждения на уровне ДНК клетки, о чем свидетельствует содержание 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в моче ($397,26 \pm 46,4$ нг/см³), превышающее в 2,2 раза аналогичный показатель у детей в условиях отсутствия экспозиции исследуемых загрязнителей ($177,03 \pm 22,1$ нг/см³, $p = 0,038$). При этом методом расчета отношения шансов (OR) установлена связь [242] окислительного повреждения на уровне ДНК клетки с концентрацией бензола, стирола и толуола в крови ($OR = 3,0 \dots 3,4$, $DI = 1,2 \dots 4,1$; $p = 0,00005 \dots 0,001$). Данные связи у неэкспонированных детей отсутствуют. Повышение активности окислительного повреждения на уровне ДНК клетки свидетельствует о наличии генетической нестабильности соматических клеток в условиях воздействия факторов риска, что согласуется с исследованиями ряда авторов [48, 152].

Установлена зависимость показателей развития цитогенетических изменений в лимфоцитах крови, ядерном аппарате букальных эпителиоцитов, окислительного повреждения на уровне ДНК клетки при наличии бензола, этилбензола, о-ксилола, толуола, стирола, фенола в крови в диапазоне концентраций от 0,006 до 0,07 мг/дм³. Параметрами достоверных математических моделей, полученных на основе регрессионного анализа с оценкой адекватности моделей с помощью процедуры дисперсионного анализа по критерию Фишера ($F \geq 3,96$, $p \leq 0,05$) [60], являются $R^2 = 0,15 \dots 0,29$;

$F = 4,82 \dots 14,10$; $p = 0,001 \dots 0,028$. Доказанные и параметризованные зависимости свидетельствуют о генотоксическом действии исследуемых химических факторов (кластогенном и анеугенном) и согласуются с данными, приведенными в подобных исследованиях [129].

Установлены цитогенетические маркеры эффекта:

– частота распространенности полиморфизма хромосом на уровне более 21 % (против 7 % в контроле), представленного в виде увеличения размеров спутников и/или спутничных нитей акроцентрических хромосом, увеличения размеров гетерохроматиновых участков метацентрических и субметацентрических хромосом, полиморфными изменениями нескольких (двух и более) хромосом в кариотипе;

– частота распространенности пролиферации и деструкции ядра эксфолиативных буккальных эпителиоцитов на уровне более 2–10 % (против 0,4–1,8 % в контроле), представленных повышенным количеством клеток с микроядрами, ядерными протрузиями типа «язык» и «разбитое яйцо» (до 5 раз выше относительно контроля); повышенным количеством клеток с круговыми насечками ядра и многоядерных клеток (до 2 раз), клеток с вакуолизацией ядра и апоптозными телами (до 3 раз).

Маркером окислительного повреждения ДНК клетки является концентрация в моче 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, превышающая в 2,2 раза концентрацию данного показателя в контроле, что составляет более 281,6 нг/см³.

Доля вклада перечисленных химических мутагенов в формирование полиморфизма хромосом лимфоцитов и аномалий ядерного аппарата буккальных эпителиоцитов составила 15–29 %, в повышение уровня содержания 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в моче – 12–38 %.

Выявленные изменения могут обуславливать отдаленные последствия в виде хромосомных aberrаций (делеции длинного плеча хромосом 5 и 7, транслокации с участием участка 21-й хромосомы), врожденных пороков развития, стигм дизэмбриогенеза.

Результаты исследований в зонах размещения нефтеперерабатывающих производств г. Перми (2011 год) подтвердили данное

предположение. В условиях систематического превышения гигиенических нормативов в атмосферном воздухе селитебных территорий концентраций бензола до 2 ПДК_{с.с.}, толуола до 1,2 ПДК_{с.с.} распространенность стигм дизэмбриогенеза у детей в виде дополнительного поля глаза составила 405 %. Частота регистрации данного клинического признака была в 1,6 раза выше частоты встречаемости аналогичного показателя у детей вне экспозиции исследуемых соединений (24,7 %). Установлено наличие достоверной связи между бензолом и возникновением данного вида стигм дизэмбриогенеза ($OR = 1,7$; $DI = 1,2 \dots 2,5$, $p = 0,002$).

Использование данных показателей и критериев генетической нестабильности соматических клеток и окислительного повреждения на уровне ДНК клетки в качестве маркеров мутагенного эффекта бензола, о-ксилола, толуола, стирола, фенола в условиях хронического внешнесредового аэротехногенного воздействия на население является целесообразным для повышения эффективности санитарно-гигиенической экспертизы и расследований, выполняемых специалистами органов и организаций Роспотребнадзора. Использование маркеров цитогенетической индикации негативных эффектов при внешнесредовом аэротехногенном воздействии ароматических углеводородов на население позволит своевременно выявлять группы риска и осуществлять профилактику отдаленных последствий в виде хромосомных aberrаций, врожденных пороков развития, стигм дизэмбриогенеза.

2.2. Цитогенетическая индикация негативных эффектов воздействия формальдегида при экзогенном поступлении в организм

Среди мутагенов прямого действия, непосредственно взаимодействующих с генетическим материалом клетки, выделяют формальдегид. Мутагенный эффект обусловлен прямым повреждением молекул ДНК и ингибированием ее репарации в результате реакции формальдегида с аденозином [43].

Формальдегид (formaldehyde) – альдегид муравьиной кислоты, первый член гомологического ряда алифатических альдегидов.

Международное название – метаналь (metanal). Некоторые синонимы – Formic aldehyde, Methaldehyde, Methyl aldehyde, Methylene oxide, Oxomethane, Охумethylene [40].

Формальдегид относится к наиболее распространенным химическим продуктам. Он широко представлен в природных процессах, встречается в космическом пространстве. Формальдегид специально изготавливается в промышленности в качестве сырья для производства различных химических продуктов. Ежегодное производство формальдегида в мире составляет 21 миллион тонн [335]. Он находит широкое применение в химической промышленности при производстве различных синтетических волокон, пластиков и покрытий; в мебельном, целлюлозно-бумажном и текстильном производстве. Водный раствор формальдегида (формалин) широко применяется как дезинфицирующее и анти-септическое средство.

Источниками поступления формальдегида в атмосферный воздух являются производственные процессы, в основном связанные с его использованием в деревообрабатывающей, целлюлозно-бумажной, химической и нефтехимической, металлургической промышленности; выхлопные газы автотранспорта, биологическая очистка сточных вод [24].

Исследования, выполненные рядом авторов, свидетельствуют, что формальдегид поступает в атмосферу не только от антропогенных и природных источников, но и образуется в процессе фотоокисления многих классов органических соединений (вторичное образование) [295]. Образование формальдегида в реакционной смеси при условиях, приближенных к атмосферным, зарегистрировано в процессе фотохимического окисления метана, этана, изопента этилена, пропилена, изопрена, толуола, метанола, диметилсульфида и некоторых других веществ [23]. Учитывая короткое время нахождения формальдегида в атмосфере, это соединение имеет ограниченный потенциал переноса на большие расстояния. Однако в тех случаях, когда органические прекурсоры формальдегида переносятся на большие расстояния, вторичное образование формальдегида может произойти далеко от фактических антропогенных источников [266].

За последние годы происходит значительное увеличение концентраций формальдегида в атмосферном воздухе. По данным Ежегодника выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух городов и регионов Российской Федерации за десять лет средние концентрации формальдегида увеличились на 12,5 % [90]. Количество городов, где средние за год концентрации превышают ПДК, возросло с 94 до 120.

Необходимо отметить, что в структуре выбросов стационарных источников формальдегид входит в состав самой крупной группы загрязняющих веществ различных классов опасности – это летучие органические соединения, которые представлены формальдегидом, бензолом, ксилолом, толуолом, фенолом, этилбензолом и т.д., способными вступать в атмосферном воздухе в реакции взаимодействия с образованием более токсичных продуктов. Долевой вклад летучих органических соединений в структуре выбросов промышленных предприятий за последние 7 лет составил порядка 15–30 % от массы суммарного выброса.

Кроме стационарных источников загрязнения атмосферного воздуха формальдегидом значительный вклад в общий объем выбросов обуславливают передвижные источники. Отработавшие газы двигателей внутреннего сгорания содержат сложную смесь, включающую более 200 соединений [1]. В основном это газообразные вещества и небольшое количество твердых частиц, которые находятся во взвешенном состоянии. По химическим свойствам, характеру влияния на организм человека вещества, которые составляют отходящие газы, разделяют на нетоксичные (N_2 , O_2 , CO_2 , H_2O , H_2) и токсичные (CO , C_mH_n , H_2S , альдегиды и др.). Основными представителями альдегидов, поступающих в атмосферный воздух с выбросами автотранспорта, являются формальдегид, акролеин и ацетальдегид [167].

Основным путем поступления формальдегида в организм является ингаляционный. Поступление с водой пероральным путем пренебрежимо мало. Возможно поступление накожным путем [40].

Результаты большинства исследований, представленных отечественными и зарубежными авторами, показывают, что формальдегид в организме человека (*in vivo*) и в экспериментальных моде-

лях (*in vitro*) может вызвать генотоксические эффекты в различных типах клеток. Совокупность доказательств указывает, что непосредственно сам формальдегид (не его метаболиты) реагирует с ДНК и оказывает генотоксический эффект [266]. При биотрансформации формальдегида активность процесса повышается. Более детальные оценки генотоксического потенциала формальдегида представлены в МАИР (2006) и ВОЗ (1989). Эксперты Environment Canada / Health Canada (2001) и ВОЗ (2002) сделали вывод, что в целом формальдегид обладает генотоксическими эффектами действия, наблюдающимися, прежде всего, в естественных условиях в клетках тканей или органов, с которыми формальдегид вступает в первичный контакт [292, 361].

В ходе конкретного наблюдения (2010–2012 годы) установлено, что в условиях превышения гигиенических нормативов концентраций формальдегида в атмосферном воздухе селитебных зон на уровне до 3,0–4,7 ПДК_{с.с.} [61] (результаты мониторинговых наблюдений и натурных замеров) создается неприемлемый риск развития кластогенных эффектов, превышающий приемлемый уровень более чем в 3–4,7 раза. При этом в питьевой воде централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения населения концентрация формальдегида преимущественно находится в пределах от 0,012 до 0,022 мг/дм³, что составляет 0,2–0,4 ПДК и свидетельствует о соответствии требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01 [211]. Количественная оценка экспозиции показала [204], что при такой концентрации формальдегида в питьевой воде не формируется доза, представляющая опасность при хроническом пероральном поступлении с питьевой водой относительно референтных значений (*RfDcr*). Среднесуточная доза для условий хронической экспозиции составила от 0,0003 до 0,0006 *RfDcr*.

По результатам углубленных исследований выявлено, что в условиях неприемлемого риска численный состав и индивидуальное строение хромосом у детей характеризуются более выраженным хромосомным дисбалансом, проявляющимся наличием как патологических (2,2 % случаев), так и полиморфных изменений хромосом (31,6 %), относительно выявленных изменений хромосом у детей при отсутствии экспозиции формальдегида (полиморфизм

хромосом составил 14,2 %, хромосомные aberrации не идентифицированы).

Полиморфные изменения хромосом представлены большим разнообразием различных вариантов индивидуального строения хромосом: увеличением спутников и спутничных нитей в акроцентрических (13, 14, 15, 21, 22) хромосомах, вариативностью размеров гетерохроматиновых сегментов 1, 9, 16, Y хромосом. Варианты нормального полиморфизма, выявленные у обследованных детей, представлены в табл. 2.4.

Таблица 2.4

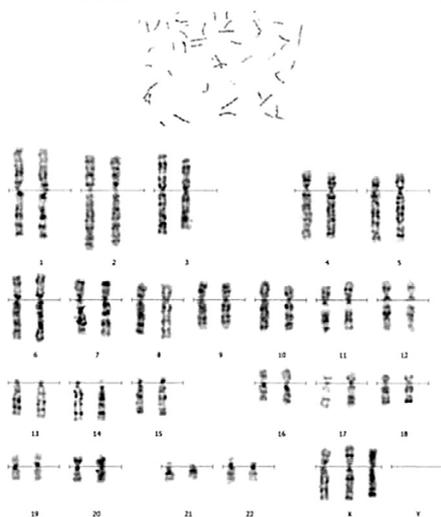
Варианты нормального полиморфизма хромосом
у детей при внешнесредовой ингаляционной
экспозиции формальдегида (до 4,7 ПДК_{с.с.})

Полиморфизм акроцентрических хромосом	Полиморфизм гетерохроматиновых сегментов хромосом	Смешанный полиморфизм
46,XX,13ps+[11]	46,XX,1qh+[13]	46,XY,1qh+,15ps+,16qh+[11]
46,XX,13pstk+[11]	46,XY,16qh+[12]	46,XY,1qh+,21pstk+[11]
46,XX,14ps+[11]	46,XYqh-[11]	46,XY,1qh+,22ps+[11]
46,XY,15pstk+[11]	46,XYqh+[12]	46,XY,1qh+,9qh+,21pstk+[11]
46,XX,21ps+[11]		46,XX,13ps+,14ps+[11]
46,XX,22ps+[11]		46,XY,13pstk+,14ps+[11]

Патологический кариотип представлен числовыми и структурными мутациями хромосом: простой и мозаичной формой трисомии X хромосомы (47,XXX[12] и 47,XXX[2]/46, XX[10]) и инверсией околоцентромерного гетерохроматина 9-й хромосомы (46, XX, 9phqh [11]) (рис. 2.6, 2.7).

У детей, проживающих в зонах экспозиции формальдегида и имеющих полиморфные изменения хромосом, выявлены достоверно повышенные концентрации формальдегида в крови (табл. 2.5). Достоверно повышенные концентрации формальдегида в крови относительно фонового уровня обнаружены у 95 % детей от числа обследованных, превышение фонового показателя составило 8,4 раза ($p = 0,048$) [98].

Диагноз Обследование. Возраст 5 лет



Исследуемый материал периферическая кровь

Кариотип
47, X X X [12]

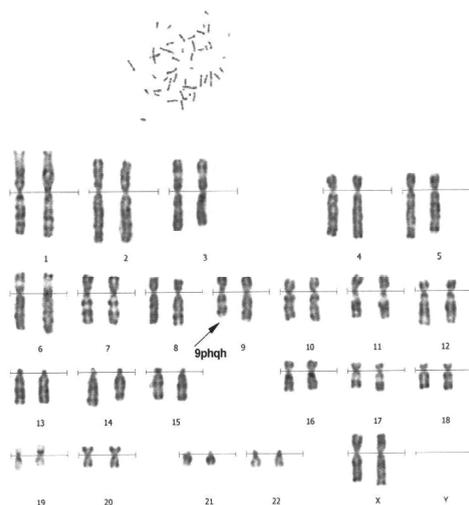
Заключение
Обнаружена трисомия X-хромосомы.

Рис. 2.6. Кариотип 47,XXX[12]. Трисомия X хромосомы

При этом обнаружена тенденция к увеличению кратности превышения допустимых уровней формальдегида в крови детей с полиморфизмом хромосом относительно показателей у детей с нормальным кариотипом. В данной выборке концентрация формальдегида в крови в 5,7 раза превысила фоновый уровень ($p = 0,000$) и в 1,5 раза – показатель у детей с полиморфизмом хромосом ($p = 0,01$). При анализе результатов исследования содержания формальдегида в крови детей, имеющих числовые и структурные аномалии хромосом, обращает на себя внимание самая высокая кратность превышения фоновых уровней – 10,2 раза ($p = 0,002$), у детей с нормальным кариотипом – 1,8 раза ($p = 0,001$), у детей с полиморфизмом хромосом – 1,2 раза ($p = 0,02$). Зарегистрированы достоверно повышенные концентрации формальдегида в крови в 100 % случаев относительно фоновых уровней.

Кариологическое исследование

ФИО пациента Селеткова Лиза Пол жен
 Возраст 6 лет
 Диагноз Обследование



Исследуемый материал периферическая кровь

Кариотип
 46, XX, 9phqh [11]

Заключение
 Обнаружена частичная инверсия прицентромерного гетерохроматина
 хромосомы 9

Рис. 2.7. Кариотип 46, XX, 9phqh [11]. Инверсия прицентромерного гетерохроматина 9-й хромосомы

Среднее содержание формальдегида в крови экспонированных детей, имеющих нормальный кариотип, в 2,9 раза превысило показатель у неэкспонированных детей, с полиморфизмом хромосом – в 3,5 раза ($p = 0,007...0,033$) (табл. 2.6).

Сравнительная оценка содержания формальдегида показала наличие значимых различий по уровню концентраций в крови между обследованными детьми, имеющими различную степень выраженности хромосомных изменений (рис. 2.8).

Таблица 2.5

Содержание формальдегида в крови у детей,
проживающих в условиях экспозиции формальдегида, $p \leq 0,05$

Фоновый уровень ¹ , мг/дм ³			Экспонируемая группа, мг/дм ³			Количество детей с со- держанием формальде- гида в крови выше фоно- нового уров- ня, %	Крат- ность различий с фоно- вым уровнем	Досто- верность различий (<i>p</i>)
Среднее значе- ние (<i>M</i>)	Станд. откло- нение (σ^2)	Станд. ошиб- ка (<i>m</i>)	Среднее значе- ние (<i>M</i>)	Станд. откло- нение (σ^2)	Станд. ошиб- ка (<i>m</i>)			
Дети с нормальным кариотипом								
0,005	0,0076	0,0014	0,0287	0,008	0,0031	76,0	5,7	0,000
Дети с полиморфизмом хромосом								
0,005	0,0076	0,0014	0,0420	0,0171	0,0154	95,0	8,4	0,048
Дети с патологическим кариотипом								
0,005	0,0076	0,0014	0,0501	0,0096	0,0047	100,0	10,0	0,002

Примечание: ¹ фоновый уровень – содержание формальдегида в крови детей 4–6 лет ($n = 500$) в условиях отсутствия экспозиции формальдегида, установленный по данным многолетних наблюдений (1995–2009 годы)

Таблица 2.6

Содержание формальдегида в крови у экспонированных
детей, $p \leq 0,05$

Экспонируемая группа, мг/дм ³			Неэкспонируемая группа, мг/дм ³			Кратность различий между группами	Достовер- ность различий (<i>p</i>)
Среднее значение (<i>M</i>)	Станд. откло- нение (σ^2)	Станд. ошибка (<i>m</i>)	Среднее значение (<i>M</i>)	Станд. откло- нение (σ^2)	Станд. ошибка (<i>m</i>)		
Дети с нормальным кариотипом							
0,0287	0,008	0,003	0,010	0,0008	0,0005	2,9	0,033
Дети с полиморфизмом хромосом							
0,0420	0,017	0,015	0,012	0,0097	0,0075	3,5	0,007

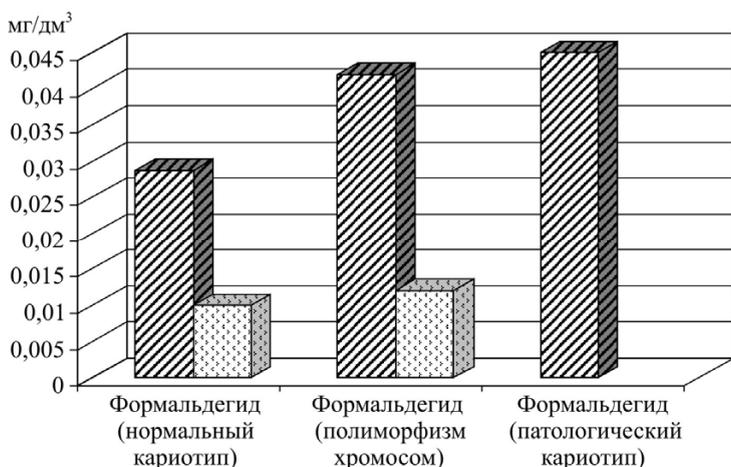


Рис. 2.8. Концентрация формальдегида в крови детей с различными вариантами хромосомных изменений ($p \leq 0,05$):

▨ – группа наблюдения; ▤ – группа сравнения

По расчету показателя отношения шансов (OR) установлена связь показателей цитогенетических изменений хромосом с воздействием формальдегида ($OR = 2,8$, $DI = 1,4 \dots 3,6$, $p = 0,001$). Маркерами цитогенетического эффекта при экспозиции формальдегида, обуславливающей концентрацию формальдегида в крови выше региональных фоновых значений в 2,9–3,5 раза, является повышенная частота полиморфизма хромосом у детей (более 5–8 %), характеризующаяся увеличением спутников и/или спутничных нитей акроцентрических (13, 14, 15, 21, 22) хромосом, увеличением гетерохроматиновых участков метацентрических и субметацентрических хромосом (1, 3, 9, 16), увеличением или уменьшением гетерохроматинового участка половой Y хромосомы, изменением одновременно нескольких хромосом (двух и более).

Методами однофакторного дисперсионного анализа установлено наличие значимых различий по уровню содержания в крови формальдегида между экспонированными и неэкспонированными детьми, имеющими различную степень выраженности хромосомных изменений. Доля вклада формальдегида в формирование полиморфизма хромосом составила 12 % ($F = 4,13$, $p = 0,019$). Полученные результаты об особенностях цитогенетических нарушений при воздействии формальдегида согласуются с данными других авторов [78].

2.3. Цитогенетические маркеры эффекта у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды металлами

Металлы характеризуются значительной распространенностью в объектах внешней среды (атмосферном воздухе, воде водных объектов, продуктах питания) селитебных зон промышленных регионов.

Из перечня металлов, обладающих мутагенной активностью и стабильно присутствующих в атмосферном воздухе (в виде пыли и аэрозолей), почве (в ионообменной и непрочно адсорбированной формах), подземных водах и водах открытых водоемов (в виде взвешенных частиц, коллоидных частиц и растворенных соединений), наиболее распространенными являются марганец, никель и хром.

Данные металлы входят в список приоритетных загрязняющих веществ, принятый Европейским сообществом (ЕС) в 1982 г. и Агентством по охране окружающей среды США (US EPA). Относятся к 1-му и 2-му классам опасности.

Опасность для здоровья обусловлена тем, что данные представители металлов способны накапливаться в организме, вмешиваться в метаболические циклы, могут быстро изменять свою химическую форму при переходе из одной среды в другую, не подвергаются биохимическому разложению, вступают в многочисленные химические реакции друг с другом и с другими химическими соединениями, могут обуславливать дефицит эссенциальных элементов, вытесняя их из связи с белковыми компонентами [174].

Хром, марганец и никель обладают мутагенной активностью. Мутагенный эффект воздействия данных металлов связан с процессами подавления стабильности синтеза и активации оксидативного повреждения ДНК, приводящими к разрывам ДНК, изменению химических свойств РНК и нуклеопротеидов. Продуктом повреждения ДНК и биомаркером оксидативного стресса является модифицированный нуклеозид – 8-гидрокси-2-деоксигуанозин [85]. Конечный патологический эффект зависит не только от специфики мутагенного воздействия, но и от генотипических особенностей метаболизма организма.

Практика последних лет показала, что несмотря на реконструкцию и модернизацию производства, основными источниками поступления металлов в объекты среды обитания остаются выбросы в атмосферный воздух и сбросы в поверхностные водоемы предприятий металлургического и топливно-энергетического комплексов [89].

Металлургическая и топливно-энергетическая промышленность вносят существенный вклад в формирование макроэкономических показателей России. Вклад металлургического комплекса в промышленном производстве страны составляет порядка 18–20 %, в основных фондах промышленности – 11–12 %, в экспорте – около 15 % [231]. Доля топливно-энергетического комплекса в 2009 году достигла в экспортном балансе страны более 65 %. Вклад ТЭК в ВВП России составляет порядка 30 % [164, 258].

Результаты регулярных наблюдений за загрязнением атмосферного воздуха в городах и промышленных центрах, воды водных объектов в местах водопользования населения, почвы в жилой зоне населенных мест, проводимых Федеральной службой по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, свидетельствуют о постоянном присутствии соединений марганца, никеля, хрома в объектах внешней среды на уровнях, соответствующих или превышающих установленные гигиенические нормативы.

Оценка качества атмосферного воздуха в городах РФ за период 2009–2011 годов, выполненная по данным федерального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга (ФИФ СГМ), свидетельствует, что марганец и его соединения, хром (VI), никель и его соединения входят в перечень приоритетных загрязнителей атмосферного воздуха от промышленных предприятий и автотранспорта [170]. Никеля оксид вошел в перечень ведущих загрязнителей атмосферного воздуха, превышающих ПДК в 5 раз и более в 2009–2011 годах.

К числу приоритетных веществ, загрязняющих питьевую воду систем централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения на территории РФ, по данным анализа ФИФ СГМ за 2009–2011 годы, за счет поступления из источника водоснабжения отнесены марганец и его соединения, хром трехвалентный. К числу приоритетных

металлов, загрязняющих почву населенных мест, за анализируемый период относится марганец.

В ходе выполнения конкретного наблюдения (2008–2011 годы) на территориях с размещением объектов металлургического профиля производства установлено, что в результате процессов производства и переработки металлов обеспечивается стабильное поступление в среду обитания соединений марганца, никеля и хрома (до 14 тонн/год на 1 км² или до 0,8 грамм в секунду) более чем от 100 источников в виде газоаэрозольных смесей, пылевых частиц.

В зонах размещения объектов металлургических производств в атмосферном воздухе селитебных территорий отмечается систематическое превышение гигиенических нормативов марганца до 2,2 ПДК_{с.с.}, никеля и хрома – до 1,2 ПДК_{с.с.}. Содержание в питьевой воде марганца и хрома определяется на уровне до 0,03–0,04 ПДК, никеля – до 0,2 ПДК [98].

Данное качество атмосферного воздуха формирует хроническую экспозицию населения в селитебной застройке. Суммарная средняя суточная доза марганца составляет до 0,002 мг/(кг·день), никеля – до 0,001 мг/(кг·день), хрома – до 0,00024 мг/(кг·день). Приоритетный путь поступления металлов ингаляционный (долевой вклад в суммарную суточную дозу составляет 90,0–95,8 %). Экспонируемой субпопуляцией являются 140 тысяч населения, в том числе 12 тысяч детей в возрасте от 0 до 14 лет. Для населения, в том числе детского, в зонах экспозиции среднегодовые концентрации марганца, никеля и хрома при аэрогенном воздействии формируют опасность развития цитогенетических нарушений (коэффициент опасности (*HQ*) – до 44 при допустимом уровне $\leq 1,0$).

В ходе скринингового обследования детей ($n = 72$) в возрасте 3–7 лет, проживающих в зоне загрязнения атмосферного воздуха металлами, обладающими мутагенной активностью, цитогенетическая индикация эффектов показала наличие нормального кариотипа (девочки – 46,XX; мальчики – 46,XY) в 58 % случаев от общего количества обследованных детей группы наблюдения; нормального полиморфизма хромосом – 38 %, патологического набора хромо-

сом – 4 %. При этом полиморфизмы хромосом представлены большим разнообразием различных вариантов индивидуального строения хромосом – увеличением спутников и спутничных нитей в акроцентрических хромосомах, вариабельностью размеров гетерохроматиновых сегментов 1, 9, 16-й, Y хромосом относительно кариотипов у детей группы сравнения, характеризующихся увеличением спутников акроцентрических хромосом и гетерохроматиновых сегментов 1, 9-й хромосом (табл. 2.7). Патологический кариотип выявлен в виде трисомии X хромосомы (47,XXX) – дисбаланс по половым хромосомам. Частота встречаемости полиморфизма хромосом у детей в 5,4 раза выше среднего популяционного показателя по Российской Федерации.

Таблица 2.7

Варианты нормального полиморфизма хромосом у детей в условиях хронического аэрогенного воздействия металлов, обладающих мутагенной активностью

Полиморфизм акроцентрических хромосом	Полиморфизм гетерохроматиновых сегментов хромосом	Смешанный полиморфизм
Группа наблюдения		
46,XX, 21ps+[11]	46,XYqh-[11]	46,XY,1qh+,15ps+,16qh+[11]
46,XY,13pstk+,14ps+[11]	46,XY,16qh+[12]	46,XY,1qh+,21pstk+[11]
	46,XX,1qh+[13]	46,XY,1qh+,22ps+[11]
		46,XY,1qh+,9qh+,21pstk+[11]
Группа сравнения		
46,XX,15ps+[11]	46,XX,1qh+[13]	Не обнаружен
46, XX,22 ps+[12]	46,XX, 9qh+[12]	

Обращает на себя внимание тот факт, что в структуре полиморфизмов хромосом идентифицированы полиморфные изменения не только одной хромосомы (в виде увеличения спутников и/или спутничных нитей в акроцентрических хромосомах или гетерохроматиновых участков в метацентрических и/или субметацентрических хромосомах), но и одновременно двух хромосом.

Исследование содержания металлов в крови у детей с нормальным полиморфизмом хромосом показало наличие повышенных уровней относительно референтных концентраций [122] (табл. 2.8).

Таблица 2.8

Содержание металлов в крови (мг/дм^3) детей с нормальным полиморфизмом хромосом, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха металлами, $p \leq 0,05$

Металл	Референтный уровень (Н. Тиц, 2003)	Концентрация в крови, среднее \pm ст. ошибка ($M \pm m$)	Доля проб с показателем выше референтного уровня, %	Кратность различий с референтным уровнем	Достоверность различий с рефер. уровнем (p)
Марганец	0,011	0,019 \pm 0,0133	80,0	1,7	0,021
Никель	0,015	0,084 \pm 0,009	100,0	5,6	0,007
Хром	0,014	0,018 \pm 0,006	45,0	1,3	0,026

Концентрация никеля в крови у всех обследованных детей с нормальным полиморфизмом в 5,6 раза превышала референтный уровень ($p = 0,007$). Достоверно повышенные концентрации марганца в крови обнаружены у 80 % детей от общего числа обследованных (средняя концентрация составила $0,019 \text{ мг/дм}^3$, кратность превышения референтного уровня – 1,7 раза, $p = 0,021$), свинца и хрома – у 25 и 45 % детей соответственно (кратность превышения – 1,3 раза, $p = 0,032 \dots 0,026$).

У детей группы сравнения с нормальным полиморфизмом хромосом в крови идентифицированы марганец, никель на уровне от $0,012$ до $0,03 \text{ мг/дм}^3$, но достоверных различий с референтными уровнями не обнаружено (табл. 2.9).

Сравнительный анализ содержания химических мутагенов в крови детей с полиморфизмом хромосом исследованных выборок свидетельствует о достоверном превышении (от 1,4 до 4 раз) средних концентраций у детей группы наблюдения относительно показателей группы сравнения (табл. 2.10).

Таблица 2.9

Содержание металлов в крови (мг/дм^3) детей с нормальным полиморфизмом хромосом, проживающих в условиях отсутствия загрязнения атмосферного воздуха металлами, $p \leq 0,05$

Металл	Референтный уровень	Концентрация в крови, среднее \pm ст. ошибка ($M \pm m$)	Доля проб с показателем выше референтного уровня, %	Кратность различий с референтным уровнем	Достоверность различий с рефер. уровнем (p)
Марганец	0,011	0,014 \pm 0,0079	50,0	1,3	0,405
Никель	0,015	0,030 \pm 0,0022	57,0	2,0	0,053
Хром	0,014	0,0045 \pm 0,0008	0,0	0,32	0,026

Таблица 2.10

Содержание металлов с мутагенной активностью в крови детей с нормальным полиморфизмом, $p \leq 0,05$

Металл	Группа наблюдения, мг/дм^3			Группа сравнения, мг/дм^3			Кратность различий	Достоверность различий (p)
	Среднее (M)	Ст. отклонение (σ^2)	Ст. ошибка (m)	Среднее (M)	Ст. отклонение (σ^2)	Ст. ошибка (m)		
Марганец	0,019	0,0107	0,0133	0,014	0,0111	0,0079	1,4	0,022
Никель	0,084	0,019	0,009	0,030	0,0082	0,0022	2,8	0,035
Хром	0,018	0,008	0,006	0,0045	0,0015	0,0008	4,0	0,001

Цитогенетическое исследование буккальных эпителиоцитов детей, проживающих в условиях хронического воздействия хрома, марганца, никеля на уровне до 2,2 ПДК_{с.с.}, свидетельствует о наличии в клетках процессов, приводящих к нарушению нормального цикла митотического деления, ведущих к потере клеткой части ее ядерного генетического материала и формированию микроядер. Выявлено статистически значимое повышение аномалий по цитогенетическим показателям за счет достоверного увеличения до 4 раз доли клеток с микроядрами и протрузиями ($p = 0,001 \dots 0,022$). Установлено нарушение клеточного обновления буккальных эпителиоцитов, проявляющееся отставанием их

апоптотической активности от процесса пролиферации, что является неблагоприятной тенденцией, характеризующей накопление генетически измененных клеток в популяции. О данных нарушениях свидетельствует статистически достоверная повышенная частота регистрации пролиферативных показателей: многоядерных клеток и клеток с круговой насечкой ядра ($p = 0,036$ и $0,014$ соответственно), превышающая до 2 раз аналогичные показатели у детей, проживающих вне экспозиции исследуемых металлов. Нарушение апоптотической активности в группе наблюдения подтверждено достоверно значимой ($p = 0,012 \dots 0,028$) сниженной до 1,6 раза частотой регистрации клеток буккального эпителия с кариорексисом, кариолизисом и апоптотическими телами относительно аналогичных показателей контрольной группы.

При хронической экспозиции хрома, марганца, никеля установлено окислительное повреждение на уровне ДНК клетки, о чем свидетельствует уровень 8-гидрокси-2-деоксигуанозина в моче ($263,4 \pm 29,4$ нг/см³), превышающий в 1,8 раза аналогичный показатель у детей, проживающих в отсутствие экспозиции исследуемых металлов ($147,3 \pm 15,6$ нг/см³, $p = 0,018$). При этом установлена связь окислительного повреждения на уровне ДНК клетки, генетической нестабильности соматических клеток с концентрацией исследуемых соединений в крови ($OR = 3,1 \dots 4,2$; $DI = 2,5 \dots 4,8$, $p = 0,001$). Данные связи у детей, проживающих вне экспозиции исследуемых металлов, отсутствуют.

Установлена вероятность развития цитогенетических изменений в лимфоцитах крови, ядерном аппарате буккальных эпителиоцитов, окислительного повреждения на уровне ДНК клетки при наличии хрома, марганца, никеля в крови в диапазоне концентраций от 0,018 до 0,084 мг/дм³ ($R^2 = 0,19 \dots 0,32$; $F = 5,23 \dots 21,46$; $p = 0,000 \dots 0,029$).

Установлены значимые различия по уровню содержания в крови никеля, хрома, марганца между группами обследованных детей, имеющих различную степень выраженности хромосомных и микроядерных изменений. Доля объясненной дисперсии каждого металла в формировании хромосомного дисбаланса по типу полиморфного, установленная методом однофакторного дисперсионного анализа, составила от 10 до 28 % (табл. 2.11).

Таблица 2.11

Вклад металлов в формирование хромосомного дисбаланса у детей ($p \leq 0,05$)

Металл	Доля объясненной дисперсии, %	Критерий Фишера (F)	Достоверность объясненной дисперсии (p)
Хром	29	6,18	0,0003
Никель	25	8,00	0,005
Марганец	10	10,10	0,009

Результаты выполненного исследования свидетельствуют, что загрязнение атмосферного воздуха металлами на уровне до 2 ПДК_{с.с.} является опасным для развития хромосомных изменений. У детей с содержанием в крови марганца, никеля, хрома⁶⁺, превышающим в 1,3–5,6 раза референтный уровень, формируются полиморфные изменения хромосом, что являются диагностически значимыми для раннего выявления хромосомных нарушений и профилактики отдаленных последствий у населения. При этом маркерными показателями полиморфных изменений являются: увеличение спутников и/или спутничных нитей акроцентрических хромосом (13, 14, 15, 21, 22) с распространенностью на уровне 10 %; увеличение гетерохроматиновых участков метацентрических и субметацентрических хромосом (1, 3, 9, 16); увеличение или уменьшение гетерохроматинового участка половой Y хромосомы, с распространенностью 8 %; полиморфные изменения нескольких хромосом (двух и более) с распространенностью 5%.

Полученные данные согласуются с данными других авторов [78]. Показано, что население промышленного региона вне зависимости от района проживания можно характеризовать как единую популяцию в плане воздействия генотоксикантов. Имеется корреляционная взаимосвязь между динамикой цитогенетических нарушений у населения и изменением концентрации отдельных генотоксических загрязнителей атмосферного воздуха. Таким образом, можно говорить о принципиальной возможности выделения ведущих химических факторов модификации хромосомных aberrаций в пределах одного населенного пункта у населения, не контактирующего профессионально с производственными вредностями.

Глава 3

Цитогенетические маркеры эффекта при воздействии химических мутагенов и репротоксикантов на организм матери и плода

Наиболее выраженное воздействие химических мутагенов регистрируется на организм беременных женщин, фетоплацентарный комплекс, эмбрион и плод. В результате тератогенного действия – нарушения эмбрионального развития плода, возрастает риск формирования ВПР у плода и новорожденного, основой которых могут являться хромосомные нарушения.

Среди всей хромосомной патологии численные хромосомные аномалии (ХА) остаются одной из основных причин врожденных пороков развития, а также отягощенного акушерского анамнеза [40, 403]. Так, при общей частоте ХА в 0,5–0,8 % у живорожденных доля численных аномалий составляет 50–60 % [125]. В группе мертворожденных эти цифры выше: при общей частоте хромосомной патологии в 6–7 % доля численных аномалий составляет 70–85 % случаев. Наиболее высокая частота численных аномалий хромосом наблюдается в материале спонтанных абортусов I триместра беременности: при общей частоте хромосомных аномалий в 45–65 % случаев численные аномалии хромосом в этой группе составляют 92–97 % [277].

Цитогенетические исследования свидетельствуют, что частота клеток с хромосомными aberrациями в лимфоцитах периферической крови беременных женщин, проживающих в условиях воздействия химических факторов с мутагенной активностью (в первую очередь это свинец, мышьяк, кадмий, особое внимание которым отражено в документах Международной программы по химической безопасности), превышает контрольный уровень до 2,5 раза. Межиндивидуальная вариабельность по частоте aberrантных клеток – на уровне 2,7–7,9 % [87, 88]. Эти нарушения по современным оценкам являются причиной около 3–5 % нарушений развития плода. Частота повреждения хромосом увеличивается с возрастом матери [136]. Популяционная частота хромосомных дефектов у новорож-

денных составляет 0,6–0,8 %, а у новорожденных с множественными врожденными пороками развития – до 40 % [213]. Основную часть врожденных пороков развития, диагностированных в периоде новорожденности, представляют мутации *de novo*, что свидетельствует о повышенной нестабильности генома и отражает воздействие химических мутагенов.

Эксперты ВОЗ сформулировали принципы оценки риска для потомства химических веществ, в том числе мутагенов, действующих на мать в период беременности, которые сводятся к усовершенствованию методов выявления агентов, оказывающих токсическое действие на эмбрион или плод, а также методов оценки риска влияния этих агентов на репродуктивное здоровье человека и прогнозирования неблагоприятных исходов беременности для матери и ребенка [184, 12].

В гигиенических исследованиях система «мать – плод – новорожденный» широко применяется в качестве наиболее чувствительной биологической модели для изучения изолированного, комплексного и комбинированного действия химических веществ на организм, что служит основой для прогнозирования эмбриотоксических и мутагенных эффектов в реальных условиях [63, 264].

В спектре эколого-гигиенических работ увеличивается количество исследований по оценке индуцированного мутагенеза в организме матери и плода в условиях реальной химической нагрузки. Прослежена корреляция между загрязнением атмосферного воздуха и ростом заболеваний генетической природы. Ряд химических веществ вызывает мутагенное действие, которое проявляется в повышении частоты хромосомных аберраций в соматических и половых клетках и приводит к появлению новообразований, спонтанных аборт, перинатальной гибели плода, аномалий развития и к бесплодию. В районах с загрязненным атмосферным воздухом беременность и роды чаще протекают с осложнениями. Дети рождаются с низкой массой тела, а также с функциональными отклонениями со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В странах с развитым здравоохранением в больницах общего профиля дети с наследственной патологией составляют 15–20 %. Среди умерших в возрасте до 1 года 30 % составляют пациенты с вро-

жденными аномалиями. По генетическим причинам не вынашивается за год 25 % беременностей, появляется на свет 250 тысяч детей с генетическими дефектами, в том числе 100 тысяч с тяжелой наследственной инвалидностью.

Не все загрязнители обладают непосредственным тератогенным действием, однако могут влиять на развитие репродуктивной системы женщин в критические периоды онтогенеза – первые полгода жизни, 3–4-летний возраст, в 8–10 лет, 13–14 лет, 19–20 лет, что может сказаться на увеличении частоты ВПР в последующие годы [201].

Известно более чем 600 химических веществ, способных проникать от матери к плоду через плаценту и в той или иной степени отрицательно влиять на его развитие [241]. Отрицательное действие токсичных веществ на плод может быть связано с попаданием их в ткани эмбриона и плода из крови беременной женщины вследствие их способности преодолевать плацентарный барьер.

Методические подходы и приборное обеспечение позволяют в настоящее время выполнять идентификацию и количественную оценку содержания токсичных веществ в биологических субстратах беременных, плода, новорожденных, что необходимо для доказательства связи выявленных нарушений с воздействием химических мутагенов и репротоксикантов. Например, в работах ряда авторов показана способность ртути проникать через плацентарный барьер и накапливаться в волосах младенцев [303]. Концентрация ртути в волосах матерей и младенцев, проживающих в городах, и в материнском молоке составляет 5,6; 6,67 и 0,55 мг/кг соответственно. Полихлорированные бифенилы (ПХБ) проникают через плаценту и выделяются с грудным молоком. В грудном молоке женщин, которые живут на побережье бухты Гудзон в Северном и Южном Квебеке, содержание ПХБ находится в пределах 16–514 мкг/дм³. В плаценте рожениц, которые проживают в районах размещения предприятий, выбрасывающих ПХБ, их содержание составляет 0,01–0,025 мкг/г, а в крови населения, никогда непосредственно не контактировавшего с этими веществами, достигает 145 мкг/дм³. Эксперты ВОЗ считают, что содержание ПХБ

в материнском молоке во многих странах мира уже достигло опасных пределов [74].

Содержание ряда микроэлементов в крови беременных женщин при загрязнении атмосферного воздуха промышленно развитого региона токсичными металлами превышает аналогичные показатели у беременных в районах с удовлетворительным качеством атмосферного воздуха: хрома на 61,5 %, никеля на 24,6 %, железа на 23 %, цинка на 20,3 %, меди на 20 %, марганца на 18,5 %. При этом имеющиеся исследования свидетельствуют, что у плодов в большей степени накопление происходит в костях и превышает показатели контроля: свинца на 56,4 %, марганца на 44 %, меди на 43,8 %, никеля на 40,2 %, хрома на 33,6 %. Особого внимания заслуживает соотношение микроэлементов в биосредах матери и плода. Установлены прямые корреляции между количеством ряда микроэлементов в органах плода (свинец в костях, $r = 0,598$; хром в почках, $r = 0,68$, никель в печени, $r = 0,69$) и в волосах беременных промышленных районов [16, 215].

Полученные результаты являются востребованными для теоретического и экспериментального обоснования генетико-гигиенического мониторинга.

На примере собственных исследований (2009–2011 годы) установлено, что в атмосферный воздух крупного промышленно развитого города с многопрофильным производством с пылегазовыми выбросами поступает ежегодно порядка 500 тыс. тонн вредных веществ (около 450 наименований), при этом объемы выбросов загрязняющих веществ от стационарных источников загрязнения и с отработанными газами автотранспорта сопоставимы друг с другом. Более 90–95 % от суммарного валового выброса в атмосферу веществ с мутагенными и репротоксикантными свойствами составляют выбросы ксилола, толуола, бензола, фенола, марганца. Идентификация опасности по критерию сравнительной опасности (*HRI*) позволила выделить 10 приоритетных компонентов, создающих риск мутагенных и репротоксикантных процессов у взрослого и детского населения (табл. 3.1), а также обладающих репротоксичностью при воздействии на женщин фертильного возраста и плод. При этом индекс сравнительной опасности загрязнений при инга-

ляционном пути поступления в 2–10 раз больше данного показателя при пероральном пути.

Оценка качества атмосферного воздуха по результатам мониторинговых исследований на стационарных постах наблюдения в 2009–2011 годы свидетельствовала о превышении в атмосферном воздухе селитебных зон среднегодовых концентраций формальдегида от 1,3 до 5,4 ПДК, этилбензола – до 1,1 ПДК. Бензол регистрировался в пределах 1 ПДК_{с.с.}. Отмечался рост среднегодовых концентраций бензола в 1,2 раза, никеля – в 5 раз. Превышение максимальных разовых ПДК регистрировалось по таким химическим мутагенам, как формальдегид (от 1,1 до 16,5 ПДК), ксилол (от 1,3 до 5,7 ПДК), этилбензол (от 2,8 до 17,2 ПДК), бензол (2,9 ПДК).

Таблица 3.1

Потенциально опасные для развития цитогенетических нарушений химические вещества, загрязняющие атмосферный воздух, водную среду водных объектов
(на примере промышленно-развитого центра, данные 2010 года)

Химический фактор	Путь поступления			
	ингаляционный		пероральный	
	Индекс сравнительной опасности (<i>HRI</i>)	Ранг	Индекс сравнительной опасности (<i>HRI</i>)	Ранг
Марганец и его соединения	1296,8	1	0,13	4
Меди оксид	84,68	2	0,08	5
Хром шестивалентный	38,99	3	–	–
Ксилол	16,30	4	1,63	3
Бензол	12,47	5	124,7	1
Формальдегид	8,45	6	0,08	6
Никеля растворимые соли	2,21	7	0,002	9
Толуол	2,18	8	2,18	2
Свинец и его соединения	0,27	9	0,03	8
Этилбензол	0,07	10	0,07	7

Вода водных объектов города по значению удельного комбинаторного индекса загрязнения воды за период 2009–2011 годов оценивалась как «загрязненная», «очень загрязненная» и «грязная». В 2008 году в воде створов водных объектов регистрировались превышения среднегодовых концентраций меди до 2 ПДК, марганца – на уровне 6–14 ПДК. Качество воды централизованных систем питьевого водоснабжения в целом удовлетворяет требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода», вместе с тем в питьевой воде содержатся металлы на уровне 0,1–0,7 ПДК (например, никель, медь), являющиеся потенциально опасными для генетических структур.

Количественная оценка хронической экспозиции показала, что неудовлетворительное качество объектов среды обитания обуславливает суммарные среднесуточные дозы поступления химических мутагенов и репротоксикантов ингаляционным и пероральным путями с питьевой водой, что подтверждает существование реальной дозовой нагрузки на население (табл. 3.2) [204]. Хроническая комбинированная комплексная экспозиция химических загрязнений формирует опасность развития цитогенетических нарушений и репротоксических эффектов у детского и взрослого населения (суммарный индекс опасности превышает допустимый уровень до 10–11 раз).

При этом приоритетной средой воздействия является атмосферный воздух, приоритетным путем поступления химических веществ в организм – ингаляционный (долевой вклад ингаляционного пути в формирование суммарного индекса опасности составляет 99,8 %). Наибольший вклад в суммарный индекс опасности установлен для ксилола, толуола, бензола, марганца и формальдегида (от 11 до 35 %).

Собственное цитогенетическое исследование 95 пар (мать – новорожденный), проживающих в условиях внешнесредовой экспозиции химических репротоксикантов и мутагенов – марганца, никеля, свинца, хрома, формальдегида, бензола, толуола, этилбензола (группа наблюдения), выполненное на препаратах метафазных хромосом лимфоцитов крови матери и пуповинной крови новорожденных стандартным методом, свидетельствует о наличии хромосомных

Таблица 3.2

Экспозиция химических мутагенов и репротоксикантов при хроническом комбинированном комплексном воздействии

Химический фактор хронической экспозиции	Средняя суточная доза, мкг/(кг·сут.)		Суммарная средняя суточная доза, мкг/(кг·сут.)
	с атмосферным воздухом	с питьевой водой	
Детское население			
Хром (VI)	0,000007	0,000006	0,000013
Ксилол	0,0282	0	0,0282
Бензол	0,00174	0	0,00174
Толуол	0,0243	0	0,0243
Никель	0,000006	0,00008	0,00009
Свинец и его соединения	0,000005	0,00001	0,000014
Этилбензол	0,0007	0	0,00068
Марганец и его соединения	0,000054	0,0024	0,00245
Меди оксид	0,000054	0,00064	0,00069
Формальдегид	0,0138	0,00014	0,00152
Индекс опасности (<i>HI</i>)	9,92	0,05	Суммарный индекс опасности (<i>THI</i>) – 9,97
Взрослое население			
Хром (VI)	0,0000075	0,0000117	0,000019
Ксилол	0,00604	–	0,00604
Бензол	0,00187	–	0,00187
Толуол	0,00465	–	0,00465
Никель	0,000006	0,000176	0,000182
Свинец и его соединения	0,000005	0,000201	0,000025
Этилбензол	0,000729	–	0,000729
Марганец и его соединения	0,0000047	0,00102	0,00103
Меди оксид	0,0000047	0,000274	0,000279
Формальдегид	0,00148	0,000294	0,00177
Индекс опасности (<i>HI</i>)	10,91	0,05	Суммарный индекс опасности (<i>THI</i>) – 10,96

изменений у женщин по типу нормального полиморфизма, доля которого составила 30 %, что в 5 раз выше показателя у женщин контрольной группы (70 диад, проживающих в отсутствие экспозиции репротоксичных веществ).

Оценка связи частоты численных и структурных изменений хромосом с внешнесредовым воздействием репротоксикантов и мутагенов, выполненная на основании эпидемиологического исследования по расчету отношения шансов (*OR*), показала, что наличие полиморфизма хромосом у матери увеличивает риск рождения ребенка с хромосомным дефектом (*OR* = 6,7) при неблагоприятном воздействии химических факторов с мутагенной активностью.

Изменения хромосом в кариотипе у женщин группы наблюдения характеризовались полиморфизмом акроцентрических хромосом (отражает наличие и величину спутников и спутничных нитей в области коротких плеч хромосом), метацентрических и субметацентрических хромосом (в виде варибельности размеров гетерохроматиновых сегментов), а также идентифицирован полиморфизм нескольких хромосом одновременно (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Варианты нормального полиморфизма хромосом у женщин в условиях хронической аэрогенной комбинированной экспозиции химических репротоксикантов

Полиморфизм акроцентрических хромосом	Полиморфизм гетерохроматиновых сегментов хромосом	Смешанный полиморфизм
46,XY,13ps+[11]	46,XX,1qh+[11]	6,XX,9qh+,22ps+[12]
46,XY,14ps+[12]	46,XX,9qh+[19]	6,XY,16qh+,22pst+[12]
46,XX,15ps+[12]		
46, XX,21 ps+[11]		
46, XX,22 ps+[12]		

В условиях конкретного наблюдения в крови женщин с полиморфизмом хромосом и неблагоприятным исходом беременности (ВПР у плода) как в период беременности, так и в родах статистически достоверно идентифицировался ряд таких органических соединений и тяжелых металлов, как бензол, толуол, формальдегид, мар-

ганец, свинец, никель, хром, являющихся опасными для развития числовых и структурных хромосомных нарушений (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Содержание химических мутагенов и репротоксикантов в крови женщин с полиморфизмом хромосом и неблагоприятным исходом беременности (ВПР у плода)

Вещество	Группа наблюдения		Группа сравнения, $M \pm m$	Кратность различий с группой сравнения	Достоверность различий, $p \leq 0,05$
	$M \pm m$	Доля проб с повышенной концентрацией, %			
Бензол	0,0014±0,0003	88,4	0,0±0,0	–	0,000
Толуол	0,0008±0,0001	18,0	0,0±0,0	–	0,032
Формальдегид	0,025±0,004	95,0	0,005±0,0008	4,8	0,018
Марганец	0,030±0,007	66,0	0,012±0,005	2,4	0,045
Никель	0,146±0,042	45,6	0,014±0,003	10,1	0,007
Хром	0,026±0,005	72,0	0,014±0,005	1,8	0,023
Свинец	0,127±0,013	75,2	0,082±0,023	1,5	0,009
Цинк	4,81±0,85	93,0	6,29±0,74	1,3	0,000

Уровень содержания металлов превышал референтный от 1,5 до 10,1 раза ($p = 0,007 \dots 0,045$), формальдегида (относительно фонового уровня) – до 5 раз ($p = 0,018$). Концентрация бензола в крови в среднем в обследованной выборке составила $0,0014 \pm 0,0003$ мг/дм³, толуола – $0,0008 \pm 0,0001$ мг/дм³. На этом фоне выявлено цинк-дефицитное состояние организма обследованных женщин (дефицит составил 45 % относительно физиологической нормы при 10 % в группе наблюдения), что усиливает репротоксические свойства химических факторов риска. Эффективность плацентарного барьера в отношении свинца, толуола, бензола, формальдегида составляет от 58 до 83 % и полностью отсутствует в отношении марганца.

Полученные результаты согласуются с таковыми ранее проведенных исследований [7].

В условиях конкретного наблюдения в крови женщин как в период беременности, так и в родах идентифицирован ряд репро-

токсикантов (бензол, толуол, этилбензол, фенол, марганец, свинец), концентрация которых статистически достоверно превышала референтный уровень (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Содержание репротоксикантов в крови беременных, рожениц и новорожденных детей в условиях воздействия выбросов в атмосферный воздух стационарных источников предприятия химического производства ($p \leq 0,05 \dots 0,001$)

Фактор экспозиции	Женщины		Новорожденный ($n = 66$), мг/дм ³	Эффективность плацентарного барьера, %
	беременная ($n = 100$), мг/дм ³	родильница ($n = 66$), мг/дм ³		
Бензол	0,00037± 0,00001	0,00238± 0,00001	0,001±0,00005	57,9
Толуол	0,002±0,0001	0,018±0,003	0,003±0,0008	83,3
Этилбензол	0,00048±0,00005	0,0	0,0	100,0
О-, м-, п-ксилолы	0,0	0,0	0,0	–
Фенол	0,0017±0,0001	0,0017±0,0001	0,001±0,0005	11,2
Марганец	0,021±0,0017	0,019±0,004	0,029±0,005	–52,6
Свинец	0,156±0,02	0,113±0,03	0,09±0,07	79,6

Обращает на себя внимание низкая эффективность плацентарного барьера в отношении фенола (не более 11 %) и марганца (0 %).

Установлена вероятность развития хромосомных нарушений у новорожденных при повышенной частоте полиморфизма хромосом у матерей, обусловленной экспозицией формальдегида и никеля ($OR = 10,5$, $p = 0,001$). У новорожденных с множественными врожденными пороками и хромосомными нарушениями установлена вероятность повышенной частоты полиморфизма хромосом у матерей при повышенной экспозиции марганца, свинца и никеля ($OR = 2,7$, $p = 0,001$). Вклад этих мутагенов в формирование хромосомного дисбаланса у новорожденных составил 10–28 %.

Кроме развития врожденных пороков у плода подтверждено влияние компонентов репротоксикантной нагрузки в крови (тяжелых металлов, формальдегида, ароматических углеводородов) на показатели риска развития патологии беременности, родов и неонатального периода, в частности, гестозов, слабости родовой дея-

тельности, послеродовых кровотечений, выраженных билирубинемий и полицитемий у новорожденных, патологической убыли первоначальной массы тела (рис. 3.5).

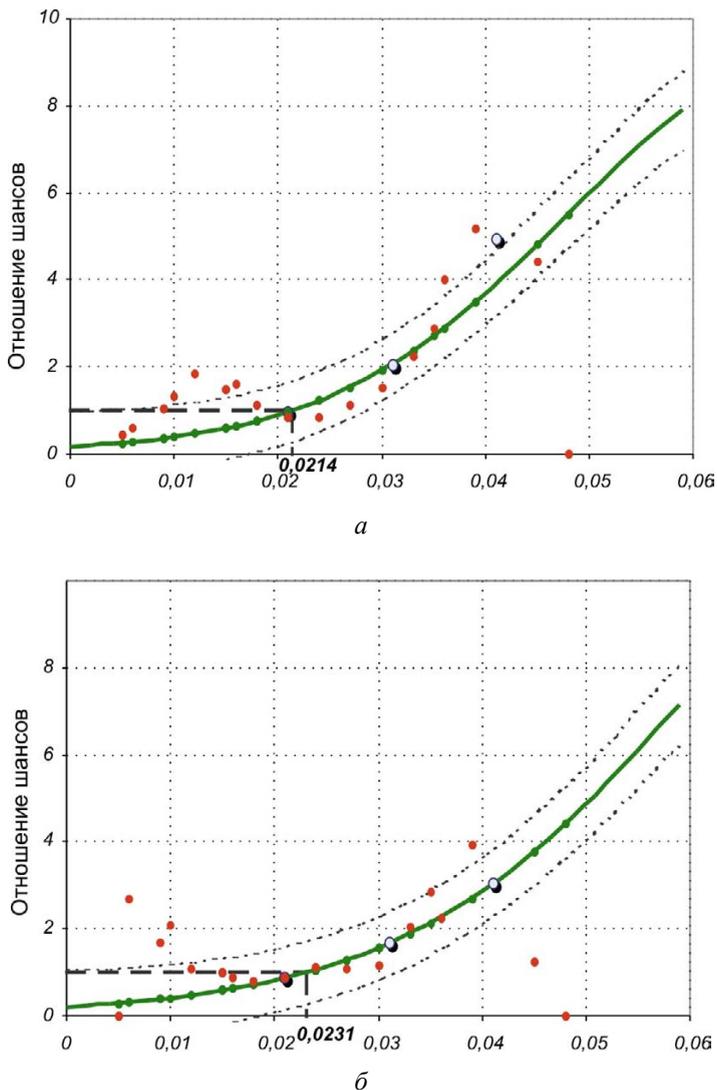
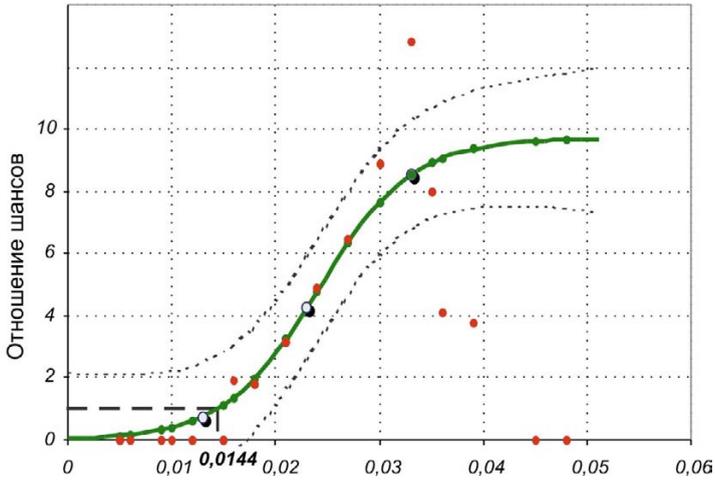
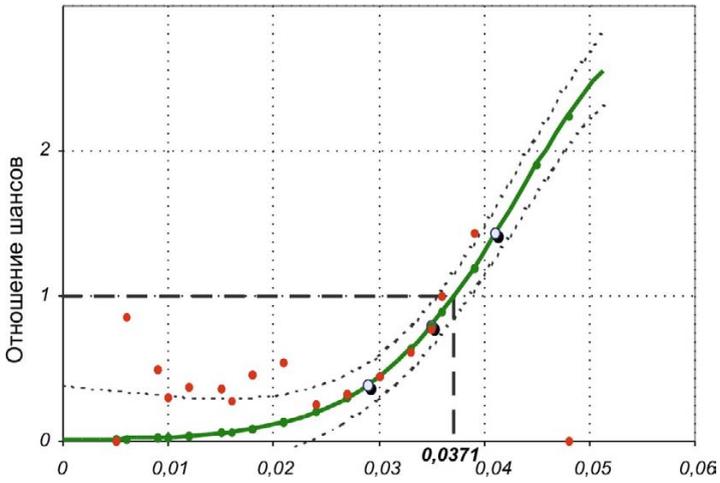


Рис. 3.5. Риск развития патологии беременности и родов у женщин при повышенной концентрации марганца в крови: *а* – ранний токсикоз; *б* – гестоз; *в* – послеродовое кровотечение; *г* – слабость родовой деятельности (см. также с. 117)



6



2

Рис. 3.5. Окончание

Проведенные наблюдения (2009–2010 годы) подтверждают влияние факторов мутагенной нагрузки (никеля, формальдегида, марганца) на развитие хромосомного дисбаланса у плода.

Доля патологических кариотипов у новорожденных исследованных диад составила 80 %, в том числе:

- регулярная простая трисомия хромосомы 21 (синдром Дауна – 47,XX,+21[11]);
- транслокационная трисомия (синдром Дауна – Робертсоновская транслокация – 46,XY,rob (14; 21) (q10) [11] с участием хромосом 14 и 21, возникшая *de novo*, а не унаследованная;
- регулярная трисомия хромосомы 18 (синдром Эдвардса–Смита – 47,XX,+18[11]).

Установлена зависимость развития хромосомной патологии у новорожденных, родители которых имели полиморфизм хромосом и повышенный уровень в крови химических мутагенов – формальдегида и никеля (с кратностью превышения референтных уровней до 3,5 раза) на фоне дефицита цинка в крови (кратность снижения составила до 2,5 раза, $p = 0,002$). У матерей, у плода которых установлены множественные врожденные пороки развития, выявлено одновременно повышенное содержание марганца, свинца и никеля в крови (до 2 раз относительно референтных уровней, $p = 0,032$). При этом в пуповинной крови новорожденных обнаружены повышенные концентрации никеля, марганца, свинца и формальдегида, до 1,5–1,8 раза превышающие референтный уровень (рис. 3.6–3.10).

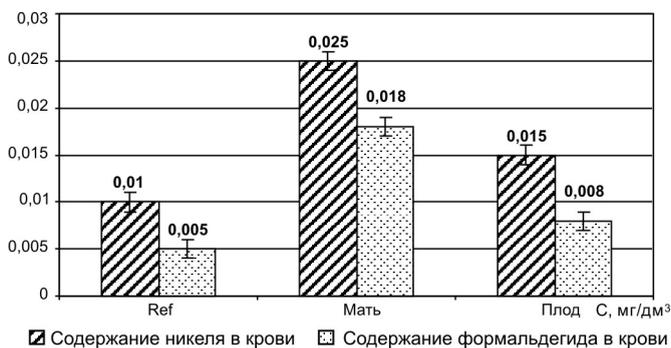


Рис. 3.6. Содержание никеля и формальдегида в пуповинной крови новорожденных

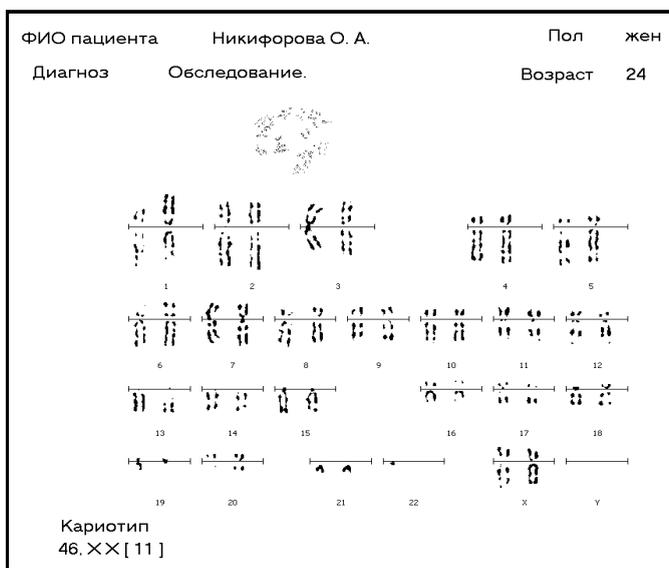


Рис. 3.7. Кариотип матери – норма 46,XX[13].
Никель в крови в 2,5 раза выше референтного уровня

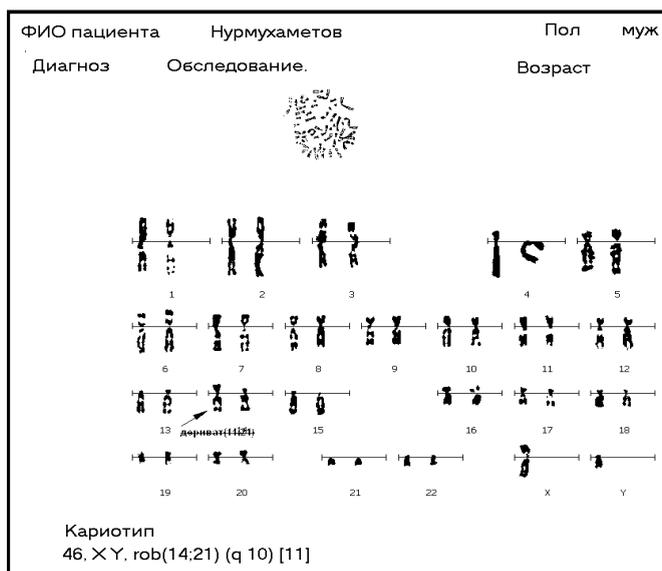


Рис. 3.8. Кариотип плода – патология 46,XX,rob(14; 21) [11]
(синдром Дауна). Никель в крови в 1,5 раза выше референтного уровня



Рис. 3.9. Кариотип матери – полиморфизм (вариант нормы) 46,XX,9qh+[19]. Формальдегид в крови в 3,6 раза выше референтного уровня

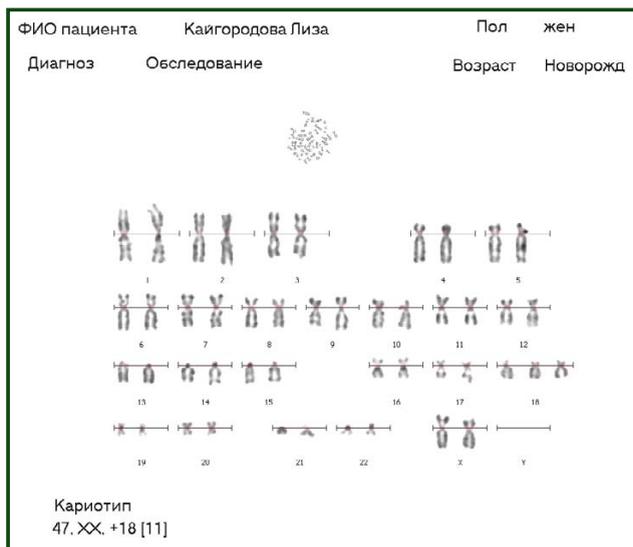


Рис. 3.10. Кариотип плода – патология 47,XX,+18[11] (синдром Эдвардса). Формальдегид в крови в 1,6 раза выше референтного уровня

Следует отметить, что содержание цинка у детей с синдромом Дауна было в 1,6 раза ниже референтных значений ($p = 0,042$).

Спектр химических мутагенов, установленный в крови новорожденных, аналогичен таковому, выявленному в крови матерей. Наблюдается увеличение до 1,5 раза концентраций марганца, никеля и формальдегида в крови новорожденных относительно показателей у матерей (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Содержание химических мутагенов в крови диад «мать – новорожденный» при различной степени выраженности хромосомных изменений ($p \leq 0,05$)

Фактор экспозиции	Фоновый/референтный уровни, мг/дм ³	Средняя концентрация, мг/дм ³				Критерий Фишера (F)	Достоверность различий (p)
		мать		плод			
		Нормальный кариотип	Полиморфизм хромосом	Синдром Дауна	Синдром Эдвардса		
Марганец	0,011	0,019	0,025	0,015	0,022	3,394	0,016
Хром	0,014	0,033	0,082	0,006	0,021	3,172	0,042
Цинк	7,0	5,883	5,322	4,404	2,946	3,253	0,027
Никель	0,015	0,104	0,136	0,087	0,113	3,127	0,024
Формальдегид	0,005	0,041	0,092	0,053	0,065	3,493	0,035

Обращает на себя внимание тот факт, что при синдроме Эдвардса уровень концентраций исследуемых химических мутагенов в крови новорожденных до 1,5 раза выше уровня содержания у новорожденных с синдромом Дауна. При этом у пациентов с синдромом Эдвардса зарегистрирована концентрация марганца, превышающая референтные значения в 2,0 раза ($p = 0,029$), никеля – в 7,5 раза ($p = 0,011$), хрома – в 1,5 раза ($p = 0,038$), при крайне низком содержании цинка (кратность снижения референтного уровня – 2,4 раза, $p = 0,009$). Содержание формальдегида в крови в 13 раз превысило фоновый показатель ($p = 0,017$).

Формирующаяся трансплацентарно контаминация биосред плода и новорожденного хромом, свинцом, никелем, бензолом, толуолом, формальдегидом, вследствие экспозиции матери на фоне

цинкдефицитного состояния, является прогностически неблагоприятной, так как проявляется в формировании хромосомного дисбаланса и предрасположенности к развитию проявлений так называемой эволюционной токсичности, приводящей к структурному отклонению от нормы, нарушению роста и развития, функциональной недостаточности, смерти развивающегося организма.

Маркерами воздействия при хронической экспозиции химических мутагенов являются повышенная концентрация марганца, формальдегида, никеля, свинца в крови матерей (в 2,3–18,2 раза выше референтного/фонового уровня) и пуповинной крови новорожденных (в 1,5–13,0 раза выше референтного/фонового уровня).

Маркерами цитогенетического эффекта является повышенная частота полиморфизма хромосом у женщин фертильного возраста в виде:

- увеличения спутников и/или спутничных нитей акроцентрических хромосом (13, 14, 15, 21, 22), диагностически значимой является распространенность на уровне 10 %;

- увеличения гетерохроматиновых участков метацентрических и субметацентрических хромосом (1, 9), увеличение или уменьшение гетерохроматинового участка половой Y хромосомы, диагностически значимой является распространенность 8 %.

Маркерами цитогенетического эффекта у новорожденных являются хромосомные aberrации.

При комплексном воздействии марганца, свинца и никеля формируются отягощенные последствия в виде множественных врожденных пороков развития, что согласуется с данными ряда авторов.

Глава 4

Маркеры реализации врожденных пороков развития и репродуктивной патологии, ассоциированных с воздействием химических факторов среды обитания

4.1. Проблема врожденных пороков развития (киматопатий)

Врожденные пороки развития плода (ВНР) – одно из самых угрожающих осложнений беременности, которое выходит на первое место среди причин, приводящих к детской инвалидности и смертности. Многие патологии беременности сопровождаются не рождением детей со структурными или функциональными врожденными дефектами, а спонтанными абортами или мертворождениями. По данным доклада Национальной академии наук (National Research Council) в настоящее время почти половина беременностей приводит к потере ребенка или к рождению ребенка с врожденными дефектами или с хроническими заболеваниями [347, 348].

По определению организации «Фонд врожденных пороков» США (March of Dimes Foundation) «врожденный дефект является аномалией структуры, функции или метаболизма (обмен веществ в организме), которая существует в момент рождения и приводит к физической/психической неполноценности или к смерти» (MOD) [350].

Врожденные пороки развития являются актуальной проблемой здравоохранения ввиду их высокой распространенности [70, 72]. Мировая тенденция последнего времени показывает постоянное увеличение числа врожденных аномалий развития, связанных как с единичными мутациями, так и с системной хромосомной патологией.

В настоящее время в структуре детской заболеваемости и смертности в большинстве развитых стран на первое место выходят врожденные пороки развития, дающие высокую младенческую

смертность и инвалидность. По разным данным врожденные пороки развития встречаются примерно у 5 % новорожденных, а их доля в структуре причин младенческой смертности достигает 20–35 % [70]. Они являются причиной инвалидности у 30–40 % детей [228]. По данным Всемирной организации здравоохранения частота ВПР у новорожденных составляет 2–3 %, 20 % детской заболеваемости и инвалидности, а также 15–20 % детской смертности вызваны пороками развития.

На фоне тенденции снижения детской смертности рост количества врожденных пороков развития наблюдается в большинстве стран мира. Если в странах Европы частота ВПР составляет 3–4 случая на 1000 родов, то в России она достигает 5–6 случаев на 1000 рождений.

Согласно официальной статистике в Российской Федерации на каждую тысячу рождается от 40 до 50 детей с врожденными пороками развития [166]. ВПР определяют более 1 % всей заболеваемости у детей. В структуре детской смертности ВПР составляют 17,9 %, в перинатальной смертности – 15 %, в структуре мертворождаемости – 11 %, в основном это множественные ВПР, не совместимые с жизнью [116].

К тяжелым порокам развития, дающим высокую младенческую смертность и инвалидность детей, относят врожденные пороки сердца, пороки центральной нервной системы, болезнь Дауна и множественные пороки развития. Они составляют более 50 % всех регистрируемых ВПР. В младенческой смертности на эту заболеваемость приходится 80 % пороков развития [228].

ВПР других систем – опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, органов зрения и слуха, губы и неба, кожи – не относят к тяжелым порокам, однако они становятся причиной инвалидности детей.

В России ВПР в настоящее время занимают второе место в структуре младенческой смертности, составляя в среднем 20,3 % (рис. 4.1), при этом более чем в 42 % случаев смертность прямо или косвенно связана с ВПР [70, 72].



Рис. 4.1. Структура смертности детей до 5 лет в РФ, 2009 год

У 15–25 % новорожденных, умерших в перинатальном периоде, у 50 % детей, умерших в течение первого года жизни, и у 70–80 % спонтанных абортусов находят пороки развития, прямо или косвенно послужившие причиной неблагоприятного репродуктивного исхода. По данным научной литературы известно, что более 40 % спонтанных абортов и около 7 % мертворождений обусловлено хромосомными aberrациями [141].

Указывая на принципиальное значение использования уровня ВПР при популяционной оценке ситуации, J. Tremoliers (1976) подчеркивал, что этот показатель следует расценивать наряду с показателями внутриутробной смертности в качестве основного критерия оценки влияния загрязнения факторов среды обитания [399]. Значение этого показателя особенно возрастает, если учесть, что ВПР занимают ведущее место в структуре младенческой смертности, где пороки сердца являются одной из первостепенных причин [217]. Доля ВПР в структуре причин младенческой смертности в г. Перми является приоритетной и составляет более 40 % [91].

Однако необходимо заметить, что реальную частоту проявления врожденных дефектов определить сложно – это связано с неполным и непоследовательным сбором данных. Реестры врожденных дефектов используются не во всех регионах, а там, где они существуют, их качество существенно отличается. Данные мониторинга в некото-

рых регионах России показывают колебание частоты врождённых пороков развития от 0,27 % в Дагестане до 2,47 % в Санкт-Петербурге. Однако распространенность врожденных пороков по данным официальной статистики представляется заниженной, поскольку эпидемиологические исследования, проведенные в отдельных регионах России, выявляют более высокие уровни: от 2,75 % в г. Екатеринбурге до 45,7 % в Северной Осетии. В Пермском крае распространенность репродуктивной патологии, формирующей фетоинфантильные потери (несмотря на большую доступность медицинской помощи), достигает значений, превышающих региональные и федеральные уровни. Врожденные пороки в структуре младенческой смертности составляют 42 %, показатель младенческой смертности по причине ВПР превышает средние данные для Приволжского федерального округа и РФ до 1,5 раза (рис. 4.2) [91].

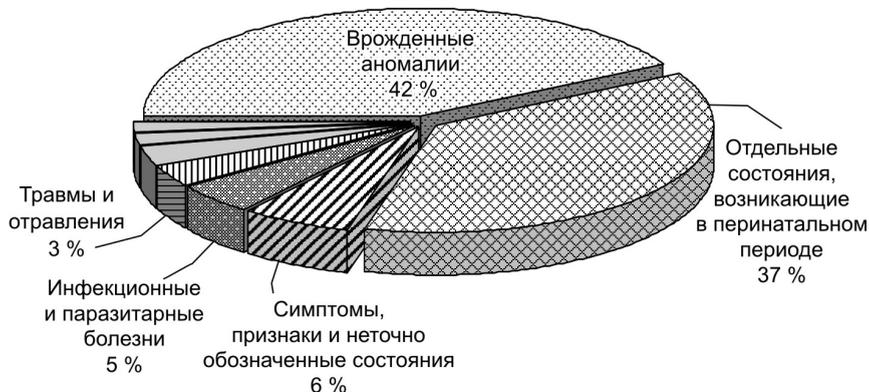


Рис. 4.2. Структура младенческой смертности в г. Перми, 2010 год

По данным объединенной детской прокуратуры за 2010 год среди ВПР, ставших причиной пренатальной смертности, лидируют множественные пороки развития, второе место занимают пороки развития ЦНС (анэнцефалия, гидроцефалия, расщелина позвоночника) (рис. 4.3).

Распространенность первичной заболеваемости ВПР детей от 0 до 14 лет в г. Перми превышает уровень Приволжского федерального округа в 3,8 раза, РФ – в 4,3 раза [91].

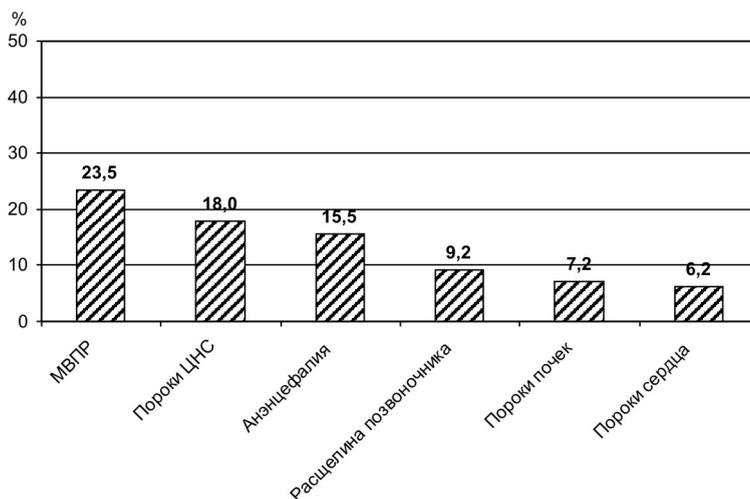


Рис. 4.3. Структура аномалий развития плода, 2010 год

Актуальность проблемы врожденных пороков развития определяется не только медицинской, но и социальной значимостью этой патологии. Длительное и сложное лечение больных с ВПР, необходимая коррекция дефектов и социальная помощь детям-инвалидам требуют значительных экономических затрат. В России 161 ребенок из 10 000 – инвалид. В 20 % случаев причиной инвалидности являются ВПР. Затраты на одного ребенка-инвалида составляют 20–25 тысяч рублей в год [253]. Поэтому основные усилия должны быть направлены на предупреждение рождения детей с ВПР. Среди профилактических программ существенное место занимает мониторинг ВПР. По мнению М.А. Клинберг и соавторов [340], этот метод является самым практичным способом выявления причин ВПР и их связи с воздействием потенциальных тератогенов и репротоксикантов.

В большинстве случаев точная этиологическая причина возникновения аномалий развития плода неизвестна. Известные же причины распадаются на две большие группы:

- действующие на геном;
- действующие преимущественно на пролиферирующие клетки эмбриона или плода.

Врожденные пороки развития делят на бластопатии, эмбриопатии, фетопатии (ранние и поздние). Факторы, вызывающие пороки развития, получили название тератогенных (от греч. *teratos* – уродство).

Почти любая причина, причиняющая вред ребенку или взрослому, может также влиять на плод. Несмотря на то что плод защищен от прямого воздействия факторов внешней среды, он является особо чувствительным к повреждениям во время быстрого размножения клеток и первичной дифференцировки органов. К тому же нормальный рост плода сильно зависит от нормальной экспрессии генетической информации и интеграции между плацентой и кровотоком матери [193].

Механизм развития киматопатий до настоящего времени изучен недостаточно. Вместе с тем выявлен ряд закономерностей этого процесса. При любом патогенном действии обязательно происходит нарушение нормального хода развития зародыша, то есть нарушение онтогенеза, обозначаемого как дизонтогенез. Дизонтогенез в различные периоды киматогенеза проявляется на разных уровнях – от грубых нарушений развития зародыша, не совместимых с жизнью в период бластогенеза, до ультраструктурных изменений в клетках в позднем фетальном периоде [182].

В позднем периоде киматогенеза возможна дополнительная ответная реакция со стороны зародыша на воздействие патогенного фактора в виде общепатологических процессов, таких как повреждения, компенсаторно-приспособительные, воспаление, иммунные реакции. Поэтому возможно сочетание аномалий развития плода с патологическими процессами. Например, формирование пороков сердца с гиперплазией соединительной ткани, сочетание пороков развития головного мозга с наличием некрозов, кровоизлияний [130].

Большое значение в патогенезе того или иного состояния зародыша имеет время воздействия на него патогенного фактора. Например, в период бластогенеза зародыш на любое воздействие отвечает нарушением имплантации или развития эмбрио- и трофобласта в бластоцисте. Гибель эмбриона в результате тяжелых нарушений в первые 14 недель называется спонтанным (самопро-

извольным) абортom, а в более поздние сроки – внутриутробной смертью плода. В период эмбриогенеза почти любое повреждение приводит к развитию того или иного врожденного порока или к гибели эмбриона. Ряд тератогенных факторов обладают «филией» к определенным тканевым зачаткам и вызывают определенные виды пороков.

Вместе с тем один и тот же тератогенный фактор может вызвать разные пороки развития, действуя в разные сроки эмбриогенеза. Кроме того, необходимо учитывать, что различные тератогенные факторы приведут к одному и тому же пороку развития в зависимости от времени их воздействия на эмбрион. Для каждого органа существует определенный отрезок времени, в течение которого при воздействии тератогенного фактора возникает порок развития этого органа. Этот отрезок времени получил название тератогенного терминационного периода, то есть предельного срока, в течение которого тератогенный фактор может вызвать врожденный порок. Пользуясь данными эмбриологии, можно судить о сроках возникновения того или иного порока развития и составить так называемые тератологические календари для пороков развития различных органов. Доказано, что чем выше митотическая активность развивающихся тканей, тем чувствительнее они к воздействию тератогенного фактора [114].

В период фетогенеза происходят дальнейшая дифференцировка тканей и созревание органов плода. Все виды патологии плода, возникающие в этот период, называют фетопатиями (от лат. *foetus* – плод).

Различают ранние (до 28-й недели беременности) и поздние (от 28-й недели и до родов) фетопатии. Фетопатии характеризуются следующими особенностями:

- редкостью врожденных пороков, обусловленных воздействием тератогенных факторов в плодный период;

- любым повреждением в этот период, влекущим за собой развитие пороков на тканевом уровне. При этом может наблюдаться либо неправильное соотношение тканей органов, либо задержка их созревания (например, при *megacolon* избыточное развитие мышечной ткани в стенке кишки при отсутствии в ней достаточно

развитых нервных клеток; задержка созревания почек, сопровождающаяся обилием клубочков зародышевого типа);

– наличием преимущественно генерализованных форм инфекций. Характерны множественные очаги, главным образом альтеративного воспаления в паренхиматозных органах, либо наличие генерализованного гранулематоза (например, при врожденном листериозе);

– инфекционными и токсическими процессами, сопровождающимися выраженным геморрагическим диатезом (петехии на коже, слизистых оболочках, кровоизлияния во внутренние органы);

– наблюдаемыми задержками инволюции и избыточной пролиферацией клеток в очагах экстрамедулярного кроветворения;

– отмечаемым преобладанием в процессах гипертрофии и регенерации гиперплазии элементов мезенхимы, приводящей к избыточному развитию соединительной ткани (например, при муковисцидозе – в поджелудочной железе, при фиброэластозе сердца – в эндокарде разрастание эластической и фиброзной ткани).

Патология бластогенеза ограничивается первыми 15 сутками после оплодотворения. Причиной blastopatii чаще всего считаются хромосомные aberrации в сочетании с влиянием экзогенных и эндогенных факторов (например, эндокринные, сердечно-сосудистые заболевания матери, гипоксия и др.).

Патология развития всего эмбриона представляет собой общие нарушения, в большинстве случаев несовместимые с жизнью. Большая часть зародышей, поврежденных в результате blastopatii, элиминируется путем спонтанных абортов, причем элиминация, как правило, происходит не в момент повреждения зародыша или даже его гибели, а несколько позднее, обычно через 3–4 недели. Одиночные и множественные пороки развития, возникающие в период бластулы (8–12 недель), встречаются примерно в 30 % всех спонтанных абортов [315]. Сочетание этих пороков с аномалиями последа, как правило, приводит к гибели зародыша.

Все виды патологии эмбриона (с 16-го по 75-й день беременности), индуцированные воздействием повреждающих факторов, называют эмбриопатиями. Эмбриопатии характеризуются

нарушениями формирования органов, которые в конечном счете заканчиваются или гибелью эмбриона, или врожденными пороками развития.

Под термином «врожденный порок развития» следует понимать стойкие морфологические изменения органа или всего организма, возникающие внутриутробно, выходящие за пределы их возможного строения и приводящие к расстройствам функции. Степень выраженности врожденных пороков развития различна: от незначительных отклонений в структуре одного органа до тяжелых изменений многих органов, не совместимых с жизнью. Нередко наблюдается сочетание органных пороков, характерных для периода бластогенеза, с пороками, при которых нарушения развития наблюдаются на уровне тканевой дифференцировки, обычно по срокам, соответствующим раннему фетальному периоду. Таким образом, бластопатии часто сочетаются с ранними фетопатиями. Врожденные пороки развития очень многообразны, нозологические формы их исчисляются тысячами [80, 147, 236, 357].

Врожденные пороки развития классифицируют по степени распространенности в организме, по локализации в том или ином органе, по этиологии.

По распространенности врожденные пороки могут быть:

- изолированные, локализованные в одном органе (например, стеноз привратника, персистирование артериального протока);
- системные – в пределах одной системы органов (например, хондродисплазия);
- множественные, локализованные в органах двух и более систем.

По локализации систем различают врожденные пороки развития:

- центральной нервной системы и органов чувств;
- лица и шеи;
- сердечно-сосудистой системы;
- дыхательной системы;
- органов пищеварения;
- костно-мышечной системы;
- мочевых органов;
- половых органов;

- эндокринных органов;
- кожи и ее придатков;
- прочие.

Этиологическая классификация практически невозможна, во всяком случае в настоящее время, так как причина, вызвавшая порок, большей частью остается нераскрытой. По этиологическому признаку целесообразно различать три группы врожденных пороков:

- наследственно обусловленные пороки (генные и хромосомные);
- экзогенные, то есть пороки развития, обусловленные повреждением тератогенными факторами непосредственно эмбриона или плода;
- мультифакториальные (к порокам мультифакториальной этиологии, по предложению научной группы ВОЗ, относят нарушения, вызванные совместным воздействием генетических и экзогенных факторов, ни один из которых в отдельности не является причиной порока) [377].

Практика последних лет свидетельствует, что формирование врожденных пороков развития у новорожденных обусловлено комплексом экзогенных (средовых) и эндогенных факторов [11, 199, 330, 402].

Среди эндогенных (неуправляемых) факторов риска врожденных пороков развития выделяют наследственные (аномалии половых клеток), соматические (эндокринные и метаболические заболевания матери), половозрастные (возраст родителей).

Природа экзогенных факторов риска может быть физической, химической, биологической [268, 305, 341, 356].

По мнению большинства исследователей, большее количество ВПР обусловлено мультифакториальной этиологией, то есть взаимодействием эндогенных и средовых факторов. К факторам, обладающим определенной угрозой (риском) возникновения отклонений от нормального хода эмбриогенеза, относятся социально-экономические, демографические, материнские, акушерские (плодово-материнские, плацентарные, родовые) и неонатальные [5, 117, 124, 256].

Считается, что 10 % от общего числа врожденных дефектов обусловлены действием вредных факторов окружающей среды,

10 % – хромосомными изменениями, а остальные 80 % обычно носят смешанный характер [22, 142, 255].

Все больше экспертов склоняются к тому, что большинство врожденных дефектов вызывается множественными факторами риска, такими как взаимодействие между одним или несколькими генами и внешними факторами среды обитания в ходе внутриутробного развития или же до зачатия [289, 352]. Взаимодействие между генами и внешними факторами относится к ситуации, когда определенные гены могут обуславливать индивидуальную предрасположенность к появлению врожденного дефекта, но для того, чтобы это случилось, необходимо воздействие одного или нескольких экологических факторов. Генетические причины врожденных дефектов могут быть результатом наличия одного или нескольких неблагоприятных генов у одного или у обоих родителей или же следствием повреждения хромосом у развивающегося эмбриона.

Современные исследователи как в России, так и за рубежом кроме факторов риска репродуктивных потерь наряду с неуправляемыми придают существенное значение химическим факторам техногенного происхождения, в том числе производственным, обладающим репротоксикантной, терратогенной и мутагенной активностью, проникающим трансплацентарно [188].

Химические факторы могут вызывать мутации или другие изменения в хромосомах, приводящие к появлению врожденных дефектов [293, 299]. Некоторые химические вещества приводят не к резкому, а к умеренному повышению риска врожденных дефектов [348]. Хотя такое повышение риска крайне важно, его сложно доказать с высокой достоверностью, и поэтому оно часто остается невыявленным. В результате в большинстве работ по химическим веществам, вызывающим врожденные дефекты, часто ограничиваются веществами, вызывающими значительное повышение риска [272].

Некоторые исследователи, например, считают, что связь между врожденными дефектами и экзогенными химическими факторами можно считать установленной, только если они приводят по меньшей мере к шестикратному увеличению риска [382]. В то же время не столь значительное повышение риска,

например, в 1,5–2 раза, также будет иметь значение, и в случае больших групп населения это может приводить к появлению значительного числа пострадавших. Многочисленные исследования показали, что многие химические вещества или классы химических веществ вносят существенный вклад в повышение риска врожденных дефектов, даже при условии, что увеличение риска составляет менее шести раз [348].

4.2. Влияние химических факторов риска на состояние репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста

Углубленные исследования влияния химических факторов риска на состояние репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста, имеющих в анамнезе ВПР плода (2009–2011 годы), показывают, что на селитебных территориях крупного промышленного региона (доля химической и нефтеперерабатывающей отраслей в структуре производства достигает 27 %) отмечается потенциальная опасность воздействия ряда загрязнений атмосферного воздуха и питьевой воды на репродуктивное здоровье населения.

По результатам идентификации опасности по критерию индексов сравнительной канцерогенной и неканцерогенной опасности (*HRI*, *HRIc*) [204] выделены и ранжированы 15 приоритетных веществ, потенциально опасных для репродуктивного здоровья населения (табл. 4.1). Все эти вещества обладают потенциальной способностью оказывать на население хроническое неканцерогенное воздействие, а 8 веществ (хром, бензол, никеля растворимые соли, бенз(а)пирен, тетрахлорэтилен, дивинил, трихлорэтилен, свинец) – канцерогенное воздействие. Соединения меди, марганца, формальдегид способны оказывать негативное воздействие на иммунную, эндокринную и центральную нервную системы.

Оценка качества атмосферного воздуха на территории жилой застройки, формируемого исследуемыми загрязнениями, выполненная по расчетным данным, выявила зоны с превышением гигиенических нормативов по свинцу и его соединениям (до 1,4 ПДК_{с.с.}), бенз(а)пирену (до 5,0 ПДК_{с.с.}), фенолу (до 3,3 ПДК_{м.р.}, 9,2 ПДК_{с.с.}), формальдегиду (до 9,0 ПДК_{м.р.}, 13,5 ПДК_{с.с.}), бензолу (до 5,9 ПДК_{м.р.},

Таблица 4.1

Потенциально опасные для репродуктивного здоровья химические вещества, поступающие в атмосферный воздух и в водную среду промышленного региона с многопрофильной промышленностью

Код	Вещество	Путь поступления					
		ингаляционный			пероральный		
		Индекс неканцерогенной опасности (HRI)	Индекс канцерогенной опасности (HRIc)	Ранг	Индекс неканцерогенной опасности (HRI)	Индекс канцерогенной опасности (HRIc)	Ранг
Прямое репротоксическое, тератогенное, мутагенное действие							
203	Хром шестивалентный	9,64	9,64	5	–	0,096	14
616	Ксилол	11,25	–	2	1,125	–	5
602	Бензол	10,97	10,97	3	109,79	109,79	1
1071	Фенол	4,73	–	7	0,047	–	7
165	Никеля растворимые соли	0,88	0,088	11	0,0009	–	17
621	Толуол	1,42	–	10	1,42	–	4
703	Бенз(а)пирен	2,95	0,295	8	–	2,95	13
882	Тетрахлорэтилен	7,68	0,076	6	7,68	7,68	3
503	1,3-Бутадиен (дивинил)	0,48	0,480	12	–	4,88	12
902	Трихлорэтилен	0,207	0,207	14	20,7	20,7	2
184	Свинец и его соединения	0,429	0,004	13	0,042	0,004	8
627	Этилбензол	0,088	–	15	0,088	–	6
Опосредованное репро- и фетотоксическое действие через нефротоксический и гепатотоксический эффекты, воздействие на иммунную и эндокринную системы							
143	Марганец и его соединения	150,34	–	1	0,015	–	10
146	Меди оксид	10,54	–	4	0,010	–	11
1325	Формальдегид	1,78	–	9	0,017	–	9

1,5 ПДК_{с.с.}), ксилолу (до 6,7 ПДК_{м.р.}), этилбензолу (до 16,7 ПДК_{м.р.}), толуолу (до 10,2 ПДК_{м.р.}), марганцу и его соединениям, никелю и его соединениям, хрому шестивалентному (до 1,0–1,2 ПДК_{с.с.}). Зоны с наибольшим уровнем загрязнения располагаются вблизи крупных промышленных узлов и вдоль крупных автомагистралей (рис. 4.3).

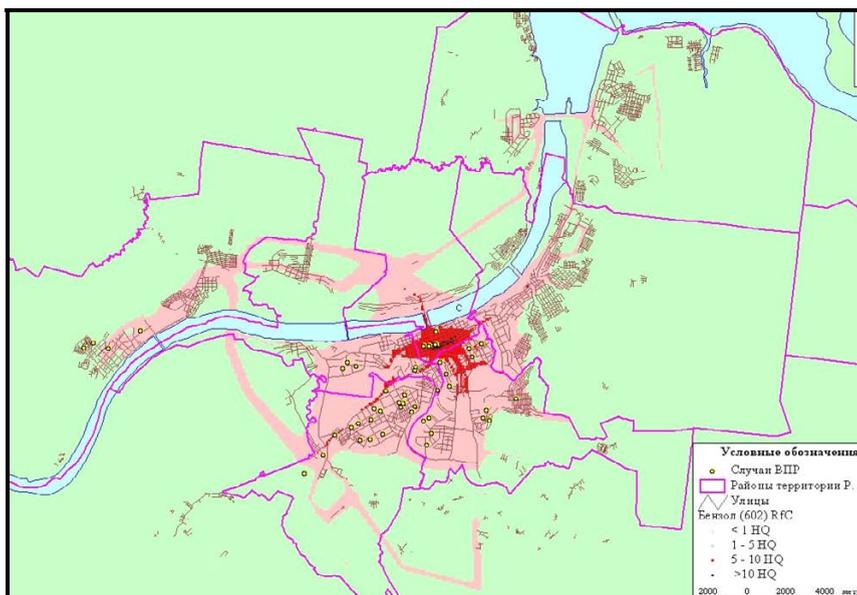


Рис. 4.3. Изолинии рассеивания бензола от стационарных источников и автотранспорта и адресная привязка мест постоянного проживания женщин обследуемой выборки

Оценка качества питьевой воды в распределительной сети централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения населения, обеспечиваемого из поверхностных водоисточников (реки Кама, Чусовая), выявила 47,4 % нестандартных проб по санитарно-химическим показателям. В 2009 году отмечались превышения нормативов по трихлорметану в 37,9 % проб от общего количества проанализированных (до 0,36 мг/дм³ при норме 0,2), остаточному хлору – 1,3 % (до 1,8 мг/дм³ при норме 0,8–1,2), железу – 14,3 % (до 0,55 мг/дм³ при норме 0,3), марганцу – 5,9 % (до 0,22 мг/дм³ при норме 0,1). Кроме того, в питьевой воде разводящей сети

в концентрациях 0,1–0,7 ПДК регистрировалось присутствие тяжелых металлов (марганца, молибдена, никеля, бария, мышьяка) и хлорированных углеводородов (дихлорметана, хлороформа, четыреххлористого углерода, трихлорэтилена).

Хроническая экспозиция характеризуется одновременным поступлением в организм человека из разных сред (из атмосферного воздуха и с питьевой водой) 7 анализируемых приоритетных веществ (меди, марганца, никеля, свинца, хрома, фенола, формальдегида) (табл. 4.2). При этом суммарная суточная доза складывается из дозы загрязнений, поступающих преимущественно ингаляционным путем (долевой вклад составляет 99,8 %). В зонах экспозиции проживают 260 тысяч женщин фертильного возраста, в том числе 35 тысяч беременных.

Таблица 4.2

Характеристика экспозиции и опасности для органов репродуктивной сферы взрослого населения при хроническом воздействии приоритетных факторов

Вещество	Средняя суточная доза, мг/(кг·день)	Средняя суточная концентрация, мг/м ³	Коэффициент опасности (НО)	
			Ингаляционный путь	Пероральный путь
1	2	3	4	5
Хром шестивалентный	$1,17 \cdot 10^{-5}$	$4,6 \cdot 10^{-5} \pm 1,4 \cdot 10^{-6}$	0,46	0,0056
Ксилол	–	$0,026 \pm 0,003$	0,26	–
Бензол	–	$0,014 \pm 0,002$	0,47	–
Фенол	$6,6 \cdot 10^{-5}$	$0,0017 \pm 0,0001$	0,28	0,00022
Толуол	–	$0,018 \pm 0,004$	0,045	–
Никеля растворимые соли	$1,76 \cdot 10^{-4}$	$7,6 \cdot 10^{-5} \pm 1,2 \cdot 10^{-6}$	1,52	0,0088
Бенз(а)пирен	–	$1,47 \cdot 10^{-6} \pm 2,12 \cdot 10^{-7}$	1,47	–
Тетрахлорэтилен	$1,17 \cdot 10^{-5}$	–	–	0,00034
Свинец и его соединения	$2,01 \cdot 10^{-5}$	$3,6 \cdot 10^{-5} \pm 1,0 \cdot 10^{-6}$	0,072	0,0057
Этилбензол	–	$6,2 \cdot 10^{-3} \pm 2,1 \cdot 10^{-4}$	0,0062	–
Марганец и его соединения	$1,02 \cdot 10^{-3}$	$5,3 \cdot 10^{-5} \pm 1,1 \cdot 10^{-6}$	1,1	0,007

Окончание табл. 4.2

1	2	3	4	5
Меди оксид	$2,74 \cdot 10^{-4}$	$9,1 \cdot 10^{-5} \pm 2,3 \cdot 10^{-6}$	4,55	0,0144
Формальдегид	$2,94 \cdot 10^{-4}$	0,019 \pm 0,0013	6,33	0,00147
Индекс опасности (НИ)			16,5	0,04
Суммарный индекс опасности (ТНИ)			16,54	

Оценка опасности для репродуктивной системы показала, что в зонах экспозиции коэффициенты опасности хронического ингаляционного воздействия ($HQ > 1$) выше приемлемого уровня формируются формальдегидом (до 6,3), медью (до 4,5), никелем (до 1,5), бенз(а)пиреном (до 1,47) марганцем и его соединениями (до 1,1).

В точках адресной территориальной привязки мест проживания взрослого населения суммарный индекс опасности для органов репродуктивной сферы более чем в 16,5 раза превышает допустимый уровень; в 7,8 раза и в 1,2 раза соответственно – для органов иммунной и эндокринной систем; в 7 раз – для печени, в 6,5 раза – для почек. Анализ в среде ГИС подтверждает пространственное совпадение зон хронической экспозиции и опасности развития ВПР.

У женщин с ВПР плода, проживающих в условиях хронической экспозиции репротоксикантов, выявлено превышение в крови в 1,5–2,3 раза референтных значений марганца, хрома, никеля, свинца, формальдегида; идентифицирован бензол, являющийся чужеродным соединением ($p = 0,000 \dots 0,002$) (табл. 4.3).

В результате математического анализа данных медико-социологического исследования из 270 анализируемых анкетных показателей выделены и проранжированы 20 факторов риска рождения детей с врожденными деформациями (табл. 4.4).

Первые ранговые места занимают обострения воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы, осложнения беременности, ОРВИ во время беременности, возникающие на фоне иммуносупрессии, а также нефро- и гепатотоксических эффектов, провоцируемых в том числе воздействием химических факторов внешней среды. Репротоксичные соединения внешней среды входят в этот ряд приоритетов, занимая 12-й ранг из 20.

Таблица 4.3

Содержание репротоксикантов в крови женщин
фертильного возраста, имеющих в анамнезе ВПР плода

Фактор экспозиции	Концентрация химического вещества в крови ($M \pm m$), мг/дм ³		Референтный уровень, мг/дм ³ (Н. Тиц, 2001)	Достоверность различий между группами ($p \leq 0,05$)
	Группа наблюдения ($n = 50$)	Контрольная группа* ($n = 35$)		
Марганец	0,021±0,003	0,014±0,002	0,011±0,001	0,000
Никель	0,170±0,013	0,123±0,015	0,001–0,028	0,000
Хром	0,016±0,003	0,012±0,002	0,014±0,05	0,002
Свинец	0,126±0,009	0,079±0,012	0,005	0,001
Бензол	0,002±0,002	0,000±0,001	0,0	0,000
Формальдегид	0,007±0,002	0,003±0,001	–	0,000

Примечание: * – контрольная группа включала женщин аналогичного возраста и социального статуса, имеющих в анамнезе благоприятно завершившуюся беременность и проживающих в условиях отсутствия воздействия репротоксикантов

Таблица 4.4

Ранговая оценка весовых вкладов факторов риска врожденных пороков развития (на примере г. Перми, 2011 год)

Фактор риска	Критерий сравнения частоты признака ($\chi^2 \geq 3,84$)	Достоверность различий ($p \leq 0,05$)	Ранг
1	2	3	4
Хронический пиелонефрит (обострение при данной беременности)	10,32	0,00	1
Угроза прерывания беременности	9,07	0,00	2
ОРВИ при беременности	8,01	0,00	3
Анемия	7,55	0,01	4
Хронический цервицит	7,55	0,01	5
Хронический эндометрит	7,13	0,01	6
Выкидыш в малом сроке	6,29	0,01	7
Неспецифический вагинит	5,60	0,02	8
Токсикоз первой половины беременности	5,47	0,02	9

Окончание табл. 4.4

1	2	3	4
Вирус папилломы человека, инфекция	5,47	0,02	10
Кандидозный вульвовагинит	5,09	0,02	11
Проживание в условиях воздействия репротоксичных химических соединений	5,07	0,02	12
Многоводие	5,05	0,02	13
Мертворожденные	4,90	0,03	14
Внутриутробная инфекция плода	4,90	0,03	15
Хронический сальпингофорит	4,89	0,03	16
Хронический гайморит	4,84	0,03	17
Бактериальный вагиноз	4,81	0,03	18
Фетоплацентарная недостаточность	4,55	0,03	19
Замершая беременность	4,34	0,04	20

Выделенный перечень приоритетных факторов риска ВПР подтверждается результатами клинического исследования. Инфекционный невоспалительный синдром (бактериальный вагиноз) выявлен у 56 % пациенток от общего количества обследованных группы наблюдения и у 31,3 % контрольной группы ($p < 0,05$). Хронический воспалительный процесс придатков матки выявлен у 46 % пациенток группы наблюдения и у 22 % контрольной группы ($p < 0,05$). Бактериоскопическое исследование вагинального отделяемого подтвердило результаты клинического исследования. У женщин группы наблюдения микроскопическая картина, соответствующая неспецифическому вульвовагиниту, выявлена в 44 % случаев и признаки бактериального вагиноза (незначительное количество лейкоцитов, наличие «ключевых клеток») – в 18 % случаев. При этом в контрольной группе нормоценозу соответствовали 90 % образцов и 10 % отнесены к промежуточному типу (по классификации бактериальных инфекционных заболеваний женских половых органов) [118]. Распространенность инфекционно-воспалительных процессов среди пациенток группы наблюдения сочеталась с осложнением беременности в виде нарушений развития плода в 60 % случаев и внутриутробным инфицированием плода в 14 % случаев при отсутствии данных осложнений у женщин

контрольной группы ($p < 0,05$). Инфекционный статус в группе наблюдения у ранее серонегативных пациенток характеризовался наличием высокоавидных антител к вирусу краснухи в 4 % случаев, к ВПГ – в 2 %, к ЦМВ – в 4 %, к токсоплазмам – в 8 %. В контрольной группе только в одном случае отмечено изменение инфекционного статуса по токсоплазмозу. Экстрагенитальная инфекционно-воспалительная патология включала хронический гайморит, выявленный в 30 % случаев в группе наблюдения и в 9,4 % случаев в контрольной группе, хронический гастрит – в 44 и 12,5 % случаев соответственно, хронический пиелонефрит – в 38 и 6,3 % соответственно ($p < 0,05$).

При цитогенетической идентификации хромосомных нарушений установленная частота встречаемости полиморфизма хромосом у экспонируемой группы женщин в 11,6 раза превышала данный показатель в контрольной группе. При этом обращает на себя внимание вариабельность изменения хромосом: от изменения одной хромосомы (увеличение спутников, удвоенные спутники в акроцентрических хромосомах, увеличение гетерохроматиновых участков в метацентрических и субметацентрических хромосомах) до полиморфных изменений одновременно двух хромосом (рис. 4.4, 4.5, табл. 4.5). У женщин, проживающих в условиях отсутствия экспозиции, полиморфизм двух хромосом не идентифицирован.

Вероятность рождения ребенка с хромосомным дисбалансом – маркером риска реализации так называемой эволюционной токсичности – у экспонированных женщин в 17,4 раза выше данного показателя у женщин контрольной группы (по расчету отношения шансов).

Количественное определение уровня 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в моче как маркера окислительного повреждения ДНК (маркер «ответа» на клеточном уровне) показало, что содержание 8-OHdG в моче, превышающее нормальные региональные значения, обнаружено у 50 % женщин группы наблюдения и у 22,6 % женщин контрольной группы ($p < 0,05$). При этом в группе наблюдения в 12 % случаев повышенное содержание в моче 8-OHdG определялось наряду с нормальным полиморфизмом. В группе сравнения такого патологического сочетания не обнаружено.

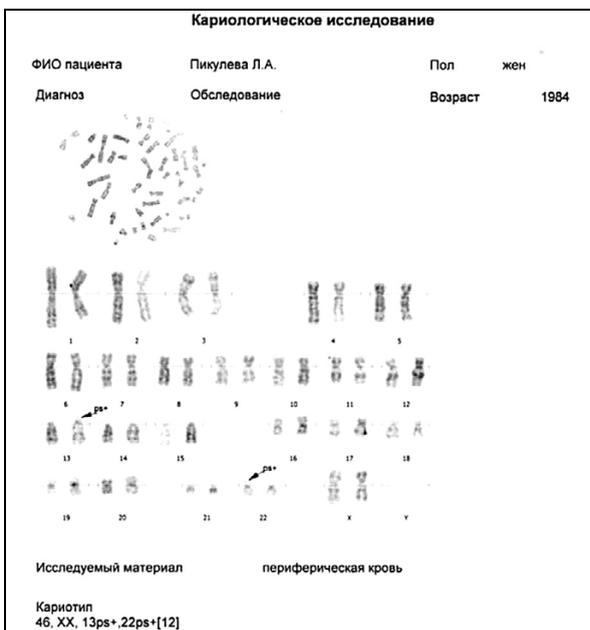


Рис. 4.4. Полиморфизм 13-й и 22-й хромосом

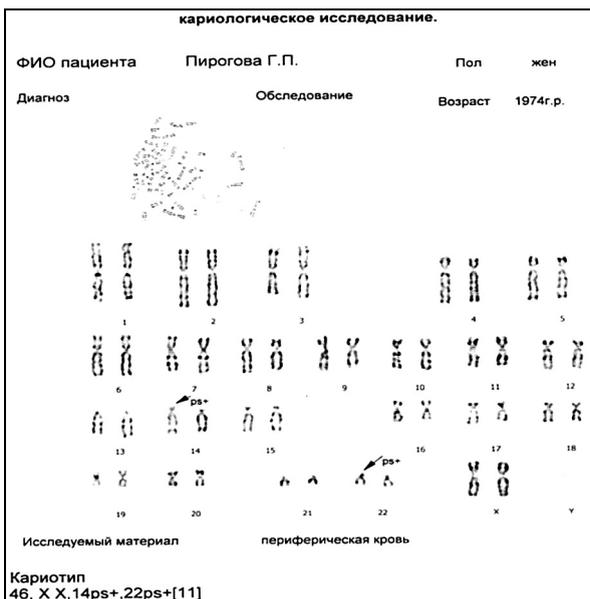


Рис. 4.5. Полиморфизм 14-й и 22-й хромосом

Таблица 4.5

Варианты нормального полиморфизма хромосом у женщин
фертильного возраста при хронической экспозиции
репротоксичных веществ

Полиморфизм акроцентрических хромосом	Полиморфизм гетерохроматиновых сегментов хромосом	Полиморфизм двух хромосом
46,XX, 22ps+[14]	46,XX,1qh+[11]	46,XX,14ps+,22ps+ [11]
46,XX, 13ps+[11]	46,XX,16 qh+[11]	46,XX,13ps+,21ps+ [12]
46,XX, 15ps+[11]		46,XX,13ps+,22ps+ [12]
46,XX, 14pss[12]		

Результаты математического моделирования зависимости «доза внешнесредовой экспозиции – вероятность неблагоприятного ответа» у женщин показала достоверную связь ($R^2 = 0,1...0,72$, $p < 0,05$) дозы внешнесредовой экспозиции марганца, никеля с показателями вероятности ВПР, бесплодия, полиморфизма хромосом; дозы свинца ($R^2 = 0,63...0,72$, $p < 0,05$) с показателями вероятности бесплодия, повреждения ДНК; дозы хрома шестивалентного ($R^2 = 0,11...0,32$, $p < 0,05$) с показателями вероятности ВПР, повреждения ДНК; дозы бензола ($R^2 = 0,1...0,20$, $p < 0,05$) с показателями вероятности бесплодия, полиморфизма хромосом, повреждения ДНК; дозы толуола ($R^2 = 0,15...0,21$, $p < 0,05$) с показателями вероятности ВПР, полиморфизма хромосом; дозы этилбензола ($R^2 = 0,1...0,28$, $p < 0,05$) с показателями вероятности бесплодия, полиморфизма хромосом, повреждения ДНК. Примеры приведены на рис. 4.6, 4.7.

На примере марганца установлена и параметризирована математическая модель, описывающая зависимость «доза внешнесредовой экспозиции – концентрация вещества в крови» ($r = 0,25$; $p = 0,027$), для вещества, поступающего одновременно с атмосферным воздухом и питьевой водой.

В результате анализа более 80 экспоненциальных зависимостей между экспозицией (повышением в крови концентраций марганца, никеля, свинца хрома, бензола и формальдегида) и негативным ответом со стороны женской репродуктивной системы параметризованы достоверные причинно-следственные связи, представленные в табл. 4.6 и на рис. 4.8, 4.9.

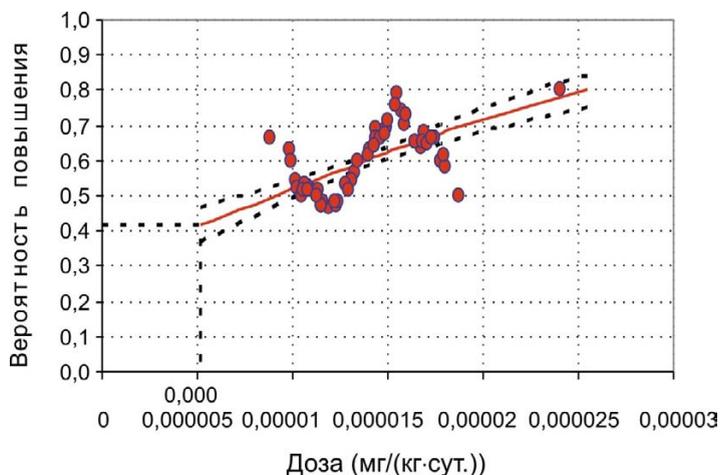


Рис. 4.6. Зависимость «вероятность ВПР – доза внешнесредовой экспозиции марганца» (код 143)

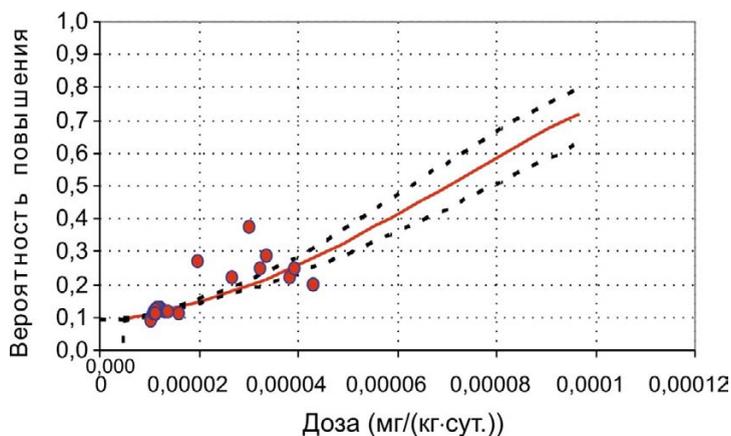


Рис. 4.7. Зависимость «вероятность бесплодия – доза внешнесредовой экспозиции свинца» (код 184)

При повышении концентраций марганца, никеля, свинца хрома, бензола и формальдегида, поступающих аэрогенным путем, кроме ВПР, хромосомного дисбаланса и окислительного повреждения ДНК установлена вероятность развития бесплодия, гинекологических неинфекционных воспалительных заболеваний, хронического сальпингита и офорита, хронического эндометрита, эндо-

метриоза, осложнений беременности в виде анемии и отслойки плаценты, внутриутробного инфицирования плода, замершей беременности, угрозы невынашивания беременности.

Таблица 4.6

Вероятность (R^2) развития негативных ответов со стороны репродуктивной системы у женщин с повышенным содержанием в крови репротоксикантов ($p \leq 0,05$)

Маркер экспозиции в крови	Маркер эффекта			Максимальный недействующий уровень в крови, мг/дм ³
	ВГР	Полиморфизм хромосом	Повреждение ДНК	
Марганец	0,63	0,57	0,60	0,003
Никель	0,73	0,68	0,46	0,048
Свинец	0,84	0,14	0,30	0,003
Хром	0,38	0,49	0,45	0,003
Бензол	0,90	0,75	0,86	0,002
Формальдегид	0,90	0,61	0,96	0,001

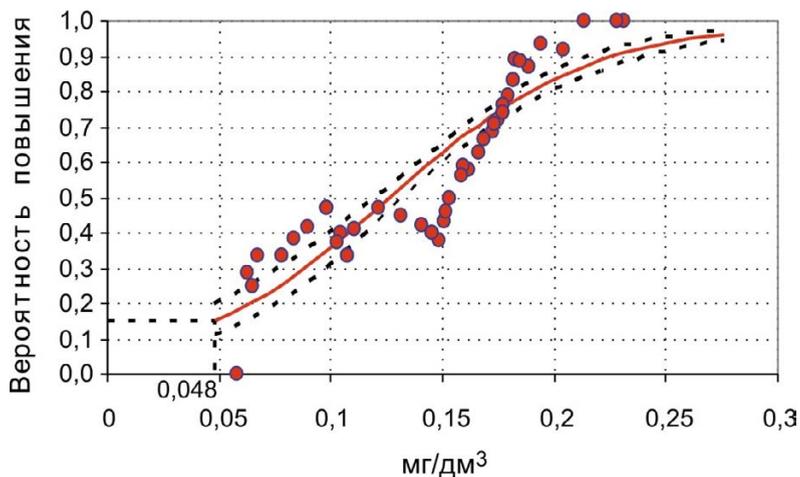


Рис. 4.8. Зависимость «вероятность аномалий развития плода – концентрация в крови никеля»

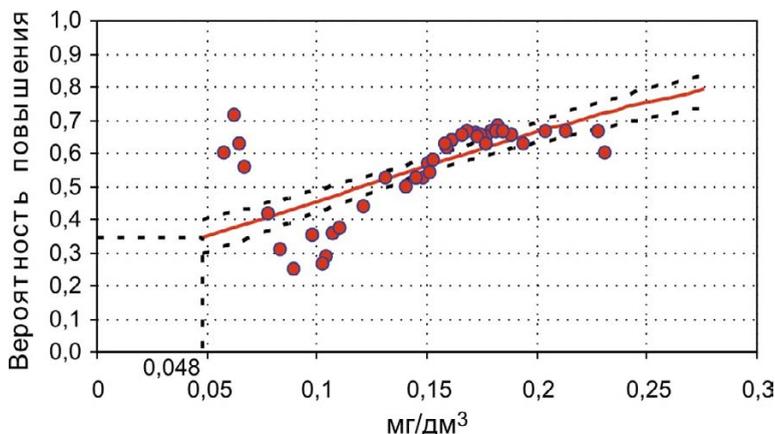


Рис. 4.9. Зависимость «вероятность повреждения ДНК (повышение 8-ОНдГ в сыворотке крови) – концентрация в крови никеля»

Доказанное негативное воздействие репротоксичных химических веществ на здоровье женского населения в условиях хронической экспозиции позволило обосновать рекомендации по снижению рисков ВПР при формировании программ периконцепционной профилактики, реализуемых в практическом здравоохранении в системе амбулаторно-поликлинической помощи.

Периконцепционная профилактика с учетом доказанности негативного воздействия репротоксикантов должна быть направлена на общее оздоровление, ускорение связывания и элиминацию ксенобиотиков, достижение референтного уровня эссенциальных микроэлементов в крови:

- санация хронических очагов инфекции за 3–4 месяца до зачатия;
- проведение за 3 месяца до планирования беременности профилактического лечения витаминами, микроэлементами, прием фолиевой кислоты до 3 мг в сутки и йодистого калия в дозе 200 мг;
- коррекция сопутствующей экстрагенитальной патологии с привлечением специалистов смежных специальностей;
- раннее выявление и взятие на диспансерный учет беременных с наличием факторов риска;

– кроме скрининговых исследований, предусмотренных приказом МЗ РФ № 457, определение у женщин группы риска 8-гидрокси-2-оксигуанозина в моче, и при условии повышения его уровня паре рекомендованы генетическое консультирование, по показаниям кариотипирование, химико-аналитическое исследование крови на репротоксиканты, полное клиническое обследование, выявление очагов хронической инфекции;

– по показаниям при наличии повышенного уровня репротоксикантов в крови и под контролем его уровня в критические сроки беременности (8–10, 20–24, 34–36 недель) рекомендуется курс превентивной терапии, включающий энтеросорбенты, антиоксиданты, гепатопротекторы, мембраностабилизаторы, поливитамины. Абсолютно показаны:

– 3 курса энтеросорбентов (карбактин, полифепам) и гепатопротекторов (хофитол) продолжительностью не менее 14 дней в сроках 8–10 недель, 20–24 недели, 34–36 недель беременности;

– 2 курса адаптогенов (витагмал) продолжительностью не менее 14 дней в сроках 8–10 недель и 20–24 недели беременности (по 15 капель на 1 стакан воды, утром).

Для повышения эффективности периконцепционной профилактики должна внедряться концепция индивидуальной профилактики рисков нарушения репродуктивного здоровья у женщин, предусматривающая динамическое наблюдение всех возрастных групп женщин, начиная с предпубертатного периода и до окончания фертильного периода.

Алгоритмы догестационного и пренатального мониторинга на территориях риска должны включать химико-аналитическое исследование крови на содержание репротоксикантов и соответствующих им клинико-лабораторных маркеров, в том числе контроль уровня оксидативных аддуктов ДНК.

Глава 5

Нарушение репродуктивного здоровья и цитогенетические маркеры эффекта у работников при воздействии химических мутагенов и репротоксикантов производственной среды (на примере металлов, ароматических углеводов, формальдегида)

5.1. Современные аспекты нарушений репродуктивного здоровья у работников в условиях воздействия химических мутагенов и репротоксикантов производственной среды

Изучение отдаленных эффектов воздействия химических факторов среды обитания на организм человека приобретает особую актуальность в производственных группах, профессионально контактирующих с производственными мутагенами [95]. Научные разработки проведения исследований цитогенетических нарушений у лиц, профессионально контактирующих с мутагенами производственной среды, включающие статистическое планирование исследований хромосомных aberrаций, обоснование особенностей проведения таких исследований у профессиональных контингентов, широко представлены в отечественных и зарубежных источниках [258].

На настоящий момент имеется большое число исследований, посвященных анализу хромосомных нарушений в соматических клетках рабочих различных производств: в алюминиевом производстве, на предприятиях ядерно-химического и топливного циклов; в производстве хлористого винила, на нефтеперерабатывающем и нефтехимическом производстве и др. [149, 208].

В воздухе производственных помещений вредные химические вещества могут находиться в виде газов, паров, жидкостей, аэрозолей, а также в виде смесей и поступать в организм тремя ос-

новными путями: ингаляционным, пероральным, субкутанным. Доза поступающего вещества зависит от концентрации его в воздухе или на рабочем месте. Большинство химических веществ, с которыми контактирует человек на производстве, не показывают дозовой зависимости по частоте хромосомных aberrаций, т. е. их нельзя отнести к сильным мутагенам [54].

Отмечается широкая индивидуальная вариабельность в мутагенном ответе, поэтому заключения о мутагенной опасности можно делать только в отношении всей группы работников, а не отдельных индивидов.

Комплексный характер некоторых производственных процессов (металлургическое производство, топливные циклы, лакокрасочное производство, нефтеперерабатывающее производство, сварочные процессы, химический органический синтез) не позволяет вычленить конкретный мутагенный фактор, хотя у работников на этих предприятиях повышена частота хромосомных aberrаций. Не вызывает сомнения мутагенное действие на соматические клетки человека металлов и их солей (свинца, цинка, кадмия, ртути, хрома, никеля, мышьяка, меди).

Наибольшее число исследований мутагенной активности веществ в клетках человека проведено для соединений металлов и синтетических материалов (свинца, цинка, кадмия, ртути, хрома, никеля, мышьяка, меди, ванадия) [146].

Соединения хрома шестивалентного вызывают мутации во многих прокариотических и эукариотических тест-системах как *in vivo*, так и *in vitro*.

Цитогенетическое обследование групп рабочих, профессионально контактирующих с хромом (VI), выявило, что частота клеток с aberrациями хромосом достоверно больше, чем в контроле, и пропорциональна продолжительности контакта с хромом [28, 302].

Кроме того, установлено, что хром при профессиональном контакте ингибирует синтез ДНК в клетках человека [310]. Цитогенетические исследования работников хромовых производств, имеющих контакт с соединениями хрома разной валентности, показали, что уровень хромосомных aberrаций в лейкоцитах перифе-

рической крови у них не отличался в зависимости от контакта с хромом разной валентности (Cr (VI), Cr (III)) и значительно превышал контрольный [27, 367]. Выявлен повышенный уровень хромосомных нарушений (абerrации хромативного и обменного типов, разрывы хромосом в центромерном участке) в лейкоцитах периферической крови [4]. Повышение уровня хромосомных аномалий коррелировало с продолжительностью работы на данном предприятии. Обследования стажированных рабочих, контактирующих с хромом, выявило наличие колебаний в количестве клеток с абerrациями хромосом от 6,5 до 9,2 %, причем среди них имели место как хромосомные (40 %), так и хроматидные (60 %) абerrации. Прямое цитогенетическое обследование рабочих показало, что все изученные соединения хрома индуцируют абerrации хромосом, уровень которых прогрессивно нарастает с увеличением длительности контакта. Авторы высказывают точку зрения, что частота выявления хромосомных абerrаций определяется, по-видимому, степенью кумуляции хрома в органах и тканях [27, 367].

Оценка сестринских хроматидных обменов (СХО) в лимфоцитах рабочих хромового производства показала, что количество СХО в клетках колебалось в профессиональных группах рабочих от 2 до 32, в контрольной – от 2 до 25. Показатели среднего числа СХО на клетку различались между индивидами в обеих группах и варьировались от 9,01 до 18,55 и от 8,07 до 9,38 соответственно. Общая частота СХО в группе рабочих достоверно превышает этот показатель в контрольной группе: $11,17 \pm 0,54$ СХО на клетку против $8,65 \pm 0,49$ [4]. Цитогенетический анализ выявил, что основными типами повреждения хромосом в опытной группе были одиночные и парные ацентрические фрагменты, редко встречались хроматидные и хромосомные обмены [4]. Среднее число сестринских хроматидных обменов на клетку в группе работников хромового производства составило 11,3, а в контрольной – 8,7. При сравнении частот хромосомных абerrаций и СХО у каждого индивида обнаружено 4 варианта комбинации значений этих показателей: высокая частота хромосомных абerrаций как с высоким, так с низким уровнем СХО и наоборот.

Потенциал генотоксического воздействия свинца в настоящее время хорошо известен и характеризуется наличием кластогенных свойств. В исследованиях ряда авторов показано значительное увеличение хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови работников, имеющих производственный контакт со свинцом. При этом хромосомный дисбаланс установлен при концентрации свинца в крови в диапазоне 400–800 мг/дм³ [372]. Значительное увеличение сестринских хроматидных обменов установлено у работников при средней концентрации свинца в крови в диапазоне 320–360 мг/дм³. При этом средневзвешенная во времени (TWA) концентрация свинца в воздухе рабочей зоны в течение 8-часового рабочего дня или 40-часовой рабочей недели варьировалась от 0,19 до 10,32 мг/м³ [395].

Существуют данные, что никель обладает кластогенными свойствами и может привести к повреждению ДНК. У работников никелевых производств в лимфоцитах крови и эпителиальных клетках бронхов зарегистрированы хромосомные пробелы или хромосомные aberrации. При этом изменения в возникновении обмена сестринских хроматид в лимфоцитах крови работников не наблюдалось [396].

Соединения ванадия являются генотоксичными, кластогенные эффекты и повреждения ДНК были обнаружены в экспериментальных и в естественных условиях исследования. У работников металлургических производств, имеющих профессиональный контакт с пятиокисью ванадия, генотоксический эффект характеризуется увеличением количества микроядер в лимфоцитах крови [395].

Генотоксичность кадмия была изучена в исследованиях *in vivo* в условиях профессионального воздействия. Результаты показывают, что кадмий является кластогенным агентом, индуцирующим повреждение ДНК, микроядра, обмен сестринских хроматид и хромосомные aberrации.

Цитогенетический анализ лимфоцитов периферической крови работников, имеющих профессиональный контакт с кадмием, показал статистически значимое увеличение по сравнению с контрольной группой количества микроядер, обмена сестринских хроматид, лейкоцитов с фрагментацией ДНК [303].

Особое значение приобретают синтетические соединения, для которых выявлена способность индуцировать хромосомные aberrации и сестринские хроматидные обмены не только в культуре клеток человека, но и в организме. Такие соединения, как винилхлорид, хлоропрен, эпихлоргидрин, эпоксидные смолы и стирол, несомненно, оказывают мутагенное действие на соматические клетки [54]. Мономер винилхлорида производится промышленностью более 50 лет. Свыше 95 % его используется для производства синтетических смол. Винилхлорид вызывает мутации у различных тест-организмов. Мутагеном является не сам винилхлорид, а его метаболиты, в первую очередь хлорэтиленоксид. Последний обладает сильнейшими мутагенными и канцерогенными свойствами для млекопитающих.

При профессиональном воздействии стирола у работников производства полистирола в многочисленных исследованиях зарегистрированы хромосомные aberrации. Значительное увеличение хромосомных aberrаций наблюдалось в группах работников, имеющих высокую экспозицию (20–326 или 27–104 ppm). При экспозиции 0,5–24 ppm цитогенетических нарушений у работников не установлено [397].

Ароматические углеводороды (бензол, ксилол, толуол), соединения, применяемые в производстве резиновых изделий, химии органического синтеза, текстильной промышленности индуцируют цитогенетические изменения в условиях *in vitro* и *in vivo*. Показано, что данные химические вещества при поступлении в организм способны вызывать дисбаланс репродуктивной функции, индуцировать хромосомные aberrации в соматических и половых клетках человека [21, 105]. Хромосомные aberrации были обнаружены в лимфоцитах периферической крови рабочих при одновременном воздействии этилбензола (экспозиция на уровне 0,2–13,1 мг/м³) и бензола (0,4–15,1 мг/м³) [394].

У женщин, работающих в шинном и резинотехническом производствах, повышена частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови. То же относится и к плодам 8-, 12-недельного срока беременности, полученным при медицинских абортax, осуществленных у таких работниц [6].

При эпидемиологических исследованиях у рабочих, хронически подвергавшихся воздействию паров бензола, установлены хромосомные аномалии (гипо-, гиперплоидия, делеции, разрывы) в лимфоцитах периферической крови. У работников с гематологическими признаками хронической экспозиции бензола в 2 раза чаще регистрировались хромосомные аномалии по сравнению с контролем. Значительное увеличение частоты гиперплоидии 8-й и 21-й хромосом и транслокации между хромосомами 8 и 21 наблюдались у рабочих, подвергавшихся воздействию паров бензола при средневзвешенной во времени концентрации в воздухе рабочей зоны в течение 8-часового рабочего дня на уровне 31 ppm [393].

Коксохимическое, металлургическое (алюминиевое) и горно-обогатительное производства относятся к разряду опасных в токсико-генетическом отношении. Результаты многолетнего мониторинга цитогенетических эффектов у работников основных профессий коксохимического завода показывают стабильную воспроизводимость высокой частоты хромосомных aberrаций у этой категории трудящихся [78]. Показано, что в ряду изученных предприятий наиболее выраженные цитогенетические эффекты реализуются у лиц, профессионально подверженных воздействию факторов коксохимического производства.

Производственная среда горно-обогатительного производства характеризуется наличием компонентов угольной пыли, кремнийсодержащих аэрозолей, цианистого натрия. Комплексное токсическое воздействие данных химических факторов производственной среды на геном работников приводит к снижению транскрипционной активности рибосомных генов, т.е. к нарушению функциональной активности генов рДНК [207]. Об этом свидетельствует изменение ядрышковых характеристик лимфоцитов крови у работников. Частота встречаемости клеток с четырьмя ядрышками в ядре составляет 24 %, тогда как в контрольной группе таких клеток не обнаружено; частота встречаемости трёхядрышковых клеток составляет 40,5 %, в контроле – 24 %. Подобная модификация в функционировании генома вызывает опасения, так как снижение белоксинтезирующей активности в клетках иммунной системы и нарушения клеточного

метаболизма способны провоцировать развитие стойких нарушений здоровья.

Коксохимическое производство сопровождается целым комплексом неблагоприятных факторов химической (полициклические ароматические углеводороды, бензол, фенол и др.) природы, обладающих мутагенной активностью. Установлено, что совокупность факторов данного производства оказывает выраженное, воспроизводящееся из года в год, кластогенное воздействие на лимфоциты периферической крови работников, что проявляется в достоверно значимом увеличении частоты хромосомных aberrаций по сравнению с аналогичными данными в контрольной группе [149].

При цитогенетическом обследовании работников на производстве пиромеллитового диангидрида, применяемого в нефтехимической промышленности при получении высокотермостойких полимерных материалов, описано значительное повышение частоты метафаз с aberrантными хромосомами в опытной когорте (5,3 %) по сравнению с контролем (2,9 %). Основная доля хромосомных нарушений в обеих исследованных группах приходилась на одиночные и парные фрагменты (90 % и более) [38].

Аналогичные данные были получены Л.М. и Э.К. Хуснутдиновой [26] при изучении частоты и спектра хромосомных aberrаций у работников на производстве высших жидких спиртов нефтеперерабатывающего предприятия. Средняя частота структурных хромосомных перестроек в периферических лимфоцитах рабочих производства составила в среднем 5,6 %. Преобладающее число нарушений приходилось на ацентрические одиночные и парные фрагменты, частота которых составила несколько более 90 %, в то время как остальные aberrации, в частности хроматидные и хромосомные обмены, встречались менее чем в 10 % случаев. Не более 3 % хромосомных aberrаций имели всего около 20 % обследуемых индивидов. В контрольной группе лишь у 61 % лиц частота структурных перестроек оказалась не выше 3 %.

При проведении исследований генотоксических эффектов в условиях длительного профессионального воздействия формальдегида описано увеличение обмена сестринских хроматид в лимфоцитах крови работников [375], в то время как в условиях кратко-

срочного воздействия (8 недель) не установлены данные эффекты в лимфоцитах крови [407]. Исключением являлись результаты экспериментальных исследований краткосрочного воздействия (10 дней по 4 часа в день) [380]. В результате других исследований воздействия формальдегида на работников установлена повышенная частота по сравнению с контрольной группой микроядер в слизистой оболочке носа [281], слизистой оболочке рта [282], периферических лимфоцитах крови [358]. Известны противоположные данные, свидетельствующие об отсутствии повреждения ДНК [358] или изменения активности ферментов, участвующих в репарации ДНК в лимфоцитах. Обобщенные данные о развитии генотоксических эффектов у работников в условиях экспозиции формальдегида представлены в табл. 5.1.

Таблица 5.1

Генотоксичность формальдегида *in vivo*

Виды (тест-системы)	Конечная точка	Результат	Ссылка
1	2	3	4
Периферические лимфоциты человека Студенты ($n = 30$) Концентрация в атмосферном воздухе – $1,2 \text{ мг/м}^3$	Хромосомные абerrации	–	[401]
Периферические лимфоциты человека Студенты, контрольная группа ($n = 23$) Концентрация в воздухе рабочей зоны – $0,508 \text{ мг/м}^3$ Экспозиция 8 недель (3 часа 3 раза в неделю)	Сестринские хроматидные обмены	–	[409]
Периферические лимфоциты человека Работающие ($n = 90$) Стаж работы – 15,4 года	Сестринские хроматидные обмены	+	[375]
Назальный секрет человека Работающие ($n = 18$) Концентрация в воздухе рабочей зоны = $0,985 \text{ мг/м}^3$ Стаж работы – 8,6 года	Увеличенные микроядра	+	[408]

Окончание табл. 5.1

1	2	3	4
Периферические лимфоциты человека Работающие ($n = 18$) Концентрация в воздухе рабочей зоны – $0,985 \text{ мг/м}^3$ Стаж работы 8,6 года	Сестринские хроматидные обмены	+	[408]
Периферические лимфоциты человека Работающие ($n = 59$) Стаж работы – от 0,5 до 34 лет Концентрация в воздухе рабочей зоны – $2,4 \text{ мг/м}^3$ в течение 15 минут или $0,12 \text{ мг/м}^3$ в течение 8 часов	Увеличенные микроядра	+	[358]
Слизистая ротовой полости человека Работающие ($n = 28$) Концентрация в воздухе рабочей зоны – $1,2 \text{ мг/м}^3$ 10 дней (по 4 часа в день)	Увеличенные микроядра	–	[379]
Назальный секрет человека Работающие ($n = 23$) Концентрация в воздухе рабочей зоны – $2,4\text{--}4,8 \text{ мг/м}^3$ Стаж работы – 5,06 года	Увеличенные микроядра	+	[281]
Слизистая ротовой полости человека Работающие ($n = 28$) Концентрация в воздухе рабочей зоны – $2,4\text{--}4,8 \text{ мг/м}^3$ Стаж работы – 4,70 года	Увеличенные микроядра	+	[283]
Периферические лимфоциты человека) Концентрация в воздухе рабочей зоны – $2,4 \text{ мг/м}^3$ в течение 15 минут или $0,12 \text{ мг/м}^3$ за 8 часов Стаж работы – от 0,5 до 34 лет	Повреждение ДНК	–	[358]
Клетки легких экспериментальных животных (крысы)	Повреждение ДНК	+	[386]

Примечание: «–» – отрицательный результат; «+» – положительный результат

Подтверждено мутагенное действие бензина, ацетона при воздействии на работников предприятий органического синтеза [263, 314].

Многочисленными исследованиями показано, что репродуктивные нарушения, развивающиеся в период становления и реализации фертильной функции у женщин, осуществляющих профессиональную деятельность во вредных и опасных условиях труда, проявляются более выраженной степенью тяжести течения патологического процесса [179].

В настоящее время в Российской Федерации воздействию вредных, опасных веществ и неблагоприятных производственных факторов подвергаются около 5 миллионов человек, и больше половины из них составляют женщины. На сегодняшний день в нашей стране примерно 13,8 % женщин заняты в условиях, не отвечающих санитарно-гигиеническим нормам, что является фактором, предрасполагающим к формированию репродуктивной патологии у женщин и возникновению врожденных пороков развития у их детей, в основе которых лежит мутагенез [140, 229].

Существуют очень немногочисленные данные об отрицательном влиянии химических факторов производственной среды на состояние специфических функций женщин, подвергающихся воздействию диметилформамида в производстве синтетических кож [9]. Однако сведения о состоянии репродуктивного здоровья женщин в условиях реального производства искусственных кож практически отсутствуют. В научной литературе есть сведения о связи между профессиональной занятостью матерей в кожевенной промышленности в период от трех месяцев перед зачатием до родов и развитием определенных врожденных аномалий развития (расщепления неба и губы) у их детей [9]. Существуют также очень немногочисленные данные, описывающие мутагенный и эмбриотропный эффекты эфиров фталевой кислоты (диметил-, диоктил-, дибутилфталатов), полученные в экспериментальных условиях [121].

При изучении эмбриотропного действия химических веществ ведущая роль принадлежит экспериментальным исследованиям, так как трактовка клинических данных затруднена в связи со слож-

ностью структуры производственных воздействий. Однако нельзя игнорировать некоторые данные о худшем исходе родов в отношении плода у обследованных женщин ряда производств по сравнению с другими (контрольными) группами. Так, угроза внутриутробной асфиксии плода наблюдалась в 2 раза чаще у работниц, имевших контакт с капролактамом и динилом, формальдегидом, бензином и хлорированными углеводородами. Отмечается довольно высокая перинатальная смертность (6,3 %, в контроле – 1,8 %). Среди работниц марганцевого производства в 2 раза чаще, чем у лиц контрольной группы, наблюдались случаи мертворождений. Имеются данные об отставании внутриутробного развития плода. Зафиксирована недостаточная масса тела новорожденных у женщин, имевших контакт с альфа-метилстиролом и дивинилом, метиловым эфиром метакриловой кислоты, бензином, сероуглеродом, формальдегидом.

Отрицательное действие токсических веществ на плод может быть связано с попаданием их в ткани эмбриона и плода из крови беременной женщины вследствие проницаемости плаценты в отношении токсичных соединений. Известны более чем 600 химических веществ, способных проникать от матери к плоду через плаценту и в той или иной степени отрицательно влиять на его развитие [241]. В биосубстратах многие исследователи обнаруживают повышенное содержание химических веществ, с которыми беременная женщина имела контакт (фтор, сероуглерод, метилметакрилат, бензин, хлористый метилен, металлы и др.) [54].

Длительное наблюдение за беременными женщинами – работницами хромового производства и беременными женщинами, проживающими в непосредственной близости к предприятию, позволило выявить повышенное содержание хрома в крови и моче у обследованных женщин по сравнению с женщинами контрольной группы. На 32-й неделе беременности содержание хрома в крови у женщин-работниц составляло 247,9 мкг %; в крови женщин, проживающих в зоне влияния выбросов хромового производства, – 119,9 мкг % (в контроле – 18,7 мкг %), а в моче – 99,8 мкг/дм³, в контроле – 47,5 мкг/дм³. В венозной пуповинной крови содержание хрома составило соответственно 175,5 и 66,4 мкг% против

37,4 мкг% в контроле. Уровень хрома в плаценте обследованных женщин составлял соответственно 16,2; 1,79 и 4,0 мкг%, а в грудном молоке – 11,9; 2,0 и 3,09 мкг%. Эти данные указывают на то, что хром способен проникать через плаценту и поступать в грудное молоко, а также в организм плода и ребенка [240, 257]. У работниц хромового производства отмечена высокая частота акушерской патологии и токсикозов беременности. Исследование содержания хрома в тканях плода и плаценты (абортный материал), полученных на 12-й неделе беременности у женщин-работниц хромового производства и женщин, не контактирующих с хромом, показало, что в подопытной группе содержание хрома в тканях плода составляло 114 мкг%, плаценты – 13,5 мкг% при 9,28 и 3,0 мкг% в контроле.

У работниц никелевых производств максимальное накопление никеля в тканях плода происходит на 12–19-й неделе беременности. Выявлено наличие никеля и в организме новорожденных. Это свидетельствует о переходе никеля через плаценту. Медицинское исследование обнаружило значительное увеличение количества новорожденных с пороками развития у работниц никелевого комбината (16,9 %) по сравнению с контрольной группой женщин-строителей (5,8 %) [75].

Цитогенетические изменения, возникающие в организме беременных работниц предприятий цветной металлургии, характеризуются наличием хромосомных aberrаций, показатель которых колеблется в пределах от 6,1 до 12,2 %. Спектр хромосомных нарушений характеризуется преобладанием aberrаций хроматидного типа (одиночные фрагменты) у беременных с угрозой прерывания беременности в ранние сроки, а в метафазных пластинках беременных с поздними сроками доминировали aberrации хромосомного типа (парные фрагменты) [49]. Мутагенная активность металлов реализуется за счет разрушения или связывания естественных антимутагенов клетки, что согласуется с исследованиями других авторов [246].

Исследованиями показано, что увеличение хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови беременных женщин, работающих на металлургических производствах, выше 8,0 % является неблагоприятным прогностическим признаком осложнений беременности в виде самопроизвольных abortов (доле-

вой вклад составляет до 23 %), преждевременных родов (до 16 %), рождений детей в состоянии асфиксии и гипотрофии (17 %), рождений детей с ВПР (3,3 %) [49].

Имеются данные о выделении с женским молоком некоторых из рассмотренных веществ. Проникновение в женское молоко химических веществ не может не отразиться на состоянии лактационной функции. У женщин ряда производств наблюдаются различные нарушения данной функции: понижение секреторной деятельности молочных желез (гипогалактия), ранний отказ детей от грудного вскармливания.

Значение цитогенетических обследований работников не сводится только к оценке мутагенных эффектов от воздействия факторов производственной среды [32]. С их помощью можно выявлять токсическое действие на клетки и ткани. Медицинское обследование отдельных профессиональных групп рабочих должно включать и чувствительные цитогенетические методы, позволяющие выявить действительные или потенциальные токсические (в том числе мутагенные) опасности промышленного производства. Этим обосновываются новые подходы в медицине труда.

Анализ производственных факторов на мутагенность должен являться частью медицины труда. В популяционном плане это очень важно, потому что с химическими соединениями на производстве контактируют обширные контингенты работников фертильного возраста.

5.2. Влияние химических факторов производственной среды на репродуктивное здоровье женщин – работниц предприятий химической и металлургической промышленности

В условиях конкретного изучения репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста, работающих во вредных и опасных условиях труда (третий класс) предприятий химической (производство органических и неорганических продуктов: анилина, кислот, реагентов, красителей, химикатов-добавок) и металлургической (производство продукции из титановых, алюминиевых, магниевых,

никелевых сплавов и сталей) промышленности, установлено влияние неблагоприятных факторов производственной среды.

В ходе клинико-социологического анкетирования работниц металлургического и химического производства выявлены достоверные различия в субъективных оценках неблагоприятных факторов производственной среды и трудового процесса (табл. 5.2). Работницы металлургического производства в 1,2–3 раза чаще, по сравнению с респондентами на химическом производстве, отмечают наличие таких факторов, как сквозняки на рабочем месте, неприятный запах, пыль на производстве, нагревающий и охлаждающий производственный микроклимат, низкая освещенность, шум и вибрация на рабочем месте, напряжение зрения, умственное напряжение, физическое и нервное перенапряжение. Работницы химического производства в 1,5–2,5 раза чаще отмечают наличие 12-часового режима работы с ночными сменами, преимущественно физический труд.

Таблица 5.2

Оценка неблагоприятных факторов производственной среды и трудового процесса по результатам клинико-социологического анкетирования женщин – работниц металлургического и химического производства ($p < 0,05$), %

Факторы производственной среды	Работницы металлургического производства	Работницы химического производства	Работницы административной службы
1	2	3	4
12-часовой режим работы	4,0±1,09	10,87±2,88	0,0
Ночные смены	8,0±2,09	13,04±3,37	0,0
Преимущественно физический труд	30,0±5,97	36,0±6,55	15,0±5,97
Неприятный запах, пыль на производстве	98,0±0,56	88,0±6,3	45,0±8,14
Сквозняки на рабочем месте	100,0	58,0±6,92	30,0±9,83

Окончание табл. 5.2

1	2	3	4
Нагревающий производственный микроклимат	84,62±9,62	24,0±5,18	0,0
Охлаждающий производственный микроклимат	80,0±5,68	46,0±7,06	35,0±6,03
Низкая освещенность	83,33±11,7	60,0±6,7	15,0±3,22
Шум на рабочем месте	94,12±7,6	70,0±8,7	15,0±3,22
Вибрация на рабочем месте	86,37±10,3	42,0±6,92	0,0
Напряжение зрения	93,94±5,89	42,0±6,92	40,0±7,38
Умственное напряжение	95,46±9,94	22,0±4,88	35,0±6,73
Физическое перенапряжение	78,26±10,22	48,0±7,0	5,0±2,22
Нервное перенапряжение	91,66±7,84	34,0±6,3	60,0±9,36

Гинекологический анамнез у работниц химического производства характеризовался более частой регистрацией нарушений и осложнений по сравнению с работницами металлургического производства, проявляющихся в виде гиперменструального синдрома, рецидивов патологии цервикального эпителия после проведенного лечения, неспецифических хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (хронический сальпингоофорит), опущения органов малого таза различной степени (табл. 5.3). У работниц металлургического производства по сравнению с работницами химического производства чаще регистрировался бактериальный вагиноз, неспецифические вульвовагиниты, кандидоз влагалища. В распространенности таких проявлений, как нарушение ритма месячных, фоновая патология шейки матки (цервицит, эндоцервикоз), рецидивирующий характер воспалительных заболеваний влагалища, достоверных различий в обследуемых группах работниц не выявлено.

Отягощенный гинекологический анамнез женщин изучаемых производств дает возможность предположить приоритетность производственных факторов в негативном влиянии на систему репродукции.

Таблица 5.3

Нарушения и осложнения гинекологического анамнеза женщин – работниц металлургического и химического производства ($p < 0,05$), %

Нарушения и осложнения гинекологического анамнеза	Работницы металлургического производства	Работницы химического производства	Работницы административной службы
Нарушение ритма месячных	18,0±4,19	18,0±4,19	0,0
Гиперменструальный синдром	0,0	32,0±6,18	5,0±2,22
Фоновая патология шейки матки (цервицит, эндоцервикоз)	70,0±5,97	70,0±5,97	55,0±11,58
Рецидивы патологии цервикального эпителия после проведенного лечения	18,0±4,19	24,0±5,18	0,0
Бактериальный вагиноз, неспецифические вульвовагиниты, кандидоз влагалища	84,0±3,82	76,0±5,18	25,0±8,78
Рецидивирующий характер воспалительных заболеваний влагалища	54,0±7,06	54,0±7,06	10,0±4,21
Неспецифические хронические воспалительные заболевания органов малого таза	40,0±6,82	42,0±6,92	5,0±2,22
Опущение органов малого таза различной степени	0,0	34,0±6,38	0,0

Количество фетоинfantильных потерь в виде замерших беременностей, мертворождений, самопроизвольных выкидышей на ранних сроках гестации, гестозов, осложнений течения беременности ранним токсикозом в 1,5–2,4 раза больше у работниц химического производства по сравнению с работницами металлургического производства (табл. 5.4). Частота таких проявлений отягощенно-

го акушерского анамнеза, как аномалии родовой деятельности, родоразрешение кесаревым сечением, осложнения течения послеродового периода (послеродовые кровотечения, гнойно-септические осложнения и др.), у работниц металлургического производства в 1,5 раза превышала аналогичные показатели у работниц химического производства.

Таблица 5.4

Нарушения и осложнения акушерского анамнеза женщин – работниц металлургического и химического производства ($p < 0,05$), %

Нарушения и осложнения акушерского анамнеза	Работницы металлургического производства	Работницы химического производства	Офисные работницы
Замершая беременность	0,06±0,09	0,12±0,20	0,0
Мертворождения	0,04±0,06	0,06±0,07	0,0
Самопроизвольные выкидыши на ранних сроках гестации	0,14±0,10	0,22±0,19	0,0
Гестоз	22,0±4,88	52,0±7,09	20,0±7,49
Осложнения течения беременности (ранний токсикоз)	40,0±6,82	58,0±6,92	30,0±9,83
Аномалии родовой деятельности	44,0±7,0	24,0±5,18	5,0±2,22
Родоразрешение кесаревым сечением	8,0±2,09	6,0±1,6	0,0
Осложнения течения послеродового периода (послеродовые кровотечения, гнойно-септические осложнения)	46,0±7,06	32,0±6,18	5,0±2,22

Анализ результатов клинико-социологического анкетирования показал, что на репродуктивное здоровье женщин, осуществляющих свою повседневную профессиональную деятельность в потенциально вредных условиях воздействия химических факторов производственной среды, относящихся к третьему классу условий труда (вредному), оказывает значимое негативное воздействие комплекс факторов окружающей и производственной среды, приоритетными из которых являются производственные вредности.

С повышением стажа работы возрастает частота фетоинfantильных потерь (замершие беременности и мертворождения), осложненных течения беременности (ранний и поздний токсикоз) и родов (аномалии родовой деятельности), послеродовых гнойно-септических осложнений. Наблюдается рост гинекологической заболеваемости (гиперменструальный синдром, нарушение ритма месячных, фоновая патология шейки матки, неспецифические кольпиты, бактериальный вагиноз, хронический сальпингоофорит).

Ранжирование весовых вкладов факторов риска нарушений репродуктивного здоровья показало приоритетность производственных факторов и позволило выделить наиболее важные из них для условий металлургического и химического производства: шум, вибрация, тяжелый физический труд, нагревающий производственный микроклимат, раздражающий запах и пыль на производстве (табл. 5.5).

Таблица 5.5

Ранжированные весовые вклады производственных факторов риска нарушения репродуктивного здоровья женщин – работниц металлургического и химического производства ($p \leq 0,05$)

Производственные факторы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин	Критерий хи-квадрат ($\chi^2 \geq 3,84$)	Достоверность различий ($p \leq 0,05$)	Ранг
1	2	3	4
Металлургическое производство			
Производственный шум	35,08	0,00	1
Сквозняки в производственных помещениях	32,95	0,00	2
Нагревающий производственный микроклимат	32,34	0,00	3
Производственная вибрация	31,54	0,00	4
Физическое переутомление, тяжелый физический труд	23,44	0,00	5
Напряженность зрения во время производственного процесса	22,70	0,00	6
Раздражающие запах и пыль в производственных помещениях	20,92	0,00	7
Умственное напряжение во время производственного процесса	18,17	0,00	8
Низкая освещенность на рабочем месте	17,77	0,00	9

Окончание табл. 5.5

1	2	3	4
Вид трудовой деятельности (преимущественно физический труд)	17,73	0,00	10
Жилая площадь на одного члена семьи менее 8 м ²	17,37	0,00	11
Режим работы (ночные смены, 12-часовой рабочий день)	14,33	0,01	12
Отсутствие регулярного горячего питания в течение дня	12,13	0,00	13
Нервное перенапряжение во время производственного процесса	12,08	0,00	14
Охлаждающий производственный микроклимат	9,45	0,00	15
Экономия на питании	7,22	0,01	16
Заболевания, передающиеся половым путем, в анамнезе	5,97	0,01	17
Химическое производство			
Вид трудовой деятельности (преимущественно физический труд)	19,39	0,00	1
Производственный шум	18,07	0,00	2
Режим работы (ночные смены, 12-часовой рабочий день)	17,21	0,00	3
Раздражающие запах и пыль в производственных помещениях	15,63	0,00	4
Жилая площадь на одного члена семьи менее 8 м ²	13,94	0,00	5
Низкая освещенность на рабочем месте	12,03	0,00	6
Производственная вибрация	12,00	0,00	7
Физическое переутомление, тяжелый физический труд	11,66	0,00	8
Сквозняки в производственных помещениях	8,72	0,01	9

В результате гинекологического осмотра выявлены достоверные различия по таким признакам, как гиперемия слизистой влагалища, патологический характер влагалищных выделений, что подтверждается результатами бактериоскопического исследования мазков, окрашенных по Грамму. У работниц химического производства в мазках влагалищного содержимого преобладает обиль-

ная, смешанная и кокковая флора, «ключевые» клетки и нити мицелия (табл. 5.6).

Таблица 5.6

Клиническое и ультразвуковое обследование женщин – работниц металлургического и химического производства ($p \leq 0,05$), %

Нарушения и осложнения репродуктивного здоровья	Работницы металлургического производства	Работницы химического производства	Офисные работницы
Гинекологический осмотр			
Гиперемия слизистой влагалища	48,98±7,18	50,0±7,1	5,0±2,22
Патологический характер влагалищных выделений	52,08±7,25	34,69±6,51	10,0±4,21
Бактериоскопия мазков влагалищного содержимого			
Обильная флора	26,0±5,47	52,0±7,09	0,0
Смешанная и кокковая флора	46,0±7,0	66,0±6,38	15,0±5,97
«Ключевые» клетки и нити мицелия	18,0±4,19	38,0±6,7	5,0±2,22
Бимануальное влагалищное исследование			
Хронический сальпингоофорит	36,0±6,55	42,0±6,92	5,0±2,22
Неспецифический вульвовагинит	32,0±6,18	26,0±5,47	0,0
Рецидивирующий характер течения неспецифических заболеваний	48,0±7,09	54,0±7,06	0,0
Бактериальный вагиноз	12,24±3,09	26,0±5,47	0,0
Фоновая патология шейки матки	26,0±5,47	52,0±7,09	0,0
Воспалительные заболевания влагалища и бактериальный вагиноз	64,0±3,09	52,24±7,06	5,0±2,22
Опущение органов малого таза	14,0±3,42	32,0±6,18	0,0
Ультрасонография органов малого таза			
Изменение анатомического расположения придатков матки	44,0±7,0	36,0±6,55	10,0±4,21
Нечеткость контуров	32,0±6,18	34,69±6,51	5,0±2,22
Наличие гипер- и гипозоногенности	28,0±5,73	24,0±5,18	5,0±2,22
Наличие патологии органов малого таза	40,0±6,82	26,0±5,47	5,0±2,22

Обращает на себя внимание, что при бимануальном влагалищном исследовании у женщин, работающих во вредных и опасных условиях труда предприятий химической промышленности,

в 1,5–2,5 раза чаще выявлялись клинические признаки хронического сальпингоофорита, неспецифических вульвовагинитов, причем с рецидивирующим течением этих заболеваний; воспалительных заболеваний влагалища и бактериального вагиноза, фоновой патологии шейки матки, опущения органов малого таза.

При ультрасонографии органов малого таза распространенность изменений эхографической картины качественных признаков придатков матки у работниц изучаемых производств, характеризующихся изменением анатомического расположения, нечеткостью контуров, наличием гипер- и гипозоногенности, патологии органов малого таза, в 4–6 раз превышала аналогичные показатели работниц группы сравнения (административной службы). Не получено достоверных различий, подтвержденных эхографически, по распространенности хронического эндометрита, внутреннего эндометриоза, миомы матки.

При химико-аналитическом исследовании крови женщин, работающих во вредных и опасных условиях труда металлургического и химического производств, из металлов, содержащихся в воздухе производственной среды и обладающих мутагенной и репротоксикантной активностью, обнаружены:

– марганец в концентрации $0,01–0,012$ мг/дм³ [122], превышающей референтный уровень, в 84 % проб крови женщин от общего количества обследованных, что в 3,5 раза больше относительно показателя группы сравнения (28,8 % проб крови). Кратность превышения у работниц металлургического производства составила 1,3 раза ($0,016 \pm 0,003$ мг/дм³, $p = 0,002$), у работниц химического производства – 2 раза ($0,024 \pm 0,005$, $p = 0,001$);

– хром в концентрации $0,0007–0,001$ мг/дм³, превышающей референтный уровень до 10 раз, обнаружен у 100 % обследуемых женщин ($p = 0,001$).

Доказаны причинно-следственные взаимосвязи, характеризующие зависимость между стажем (экспозицией), концентрацией металлов в крови (маркерами экспозиции) и рисками развития неблагоприятных эффектов: угрозы прерывания беременности в I–II триместрах, раннего токсикоза, позднего токсикоза, хронической гипоксии плода, угрозы преждевременных родов, анома-

лий родовой деятельности, усугубления тяжести течения позднего гестоза в родах, угрожающей асфиксии плода в родах, кровотечений и гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде, гиперменструального синдрома, нарушения ритма месячных, фоновой патологии шейки матки, бактериального вагиноза, неспецифического вульвовагинита, хронического сальпингоофорита, опущения органов малого таза.

Ранжирование факторов риска нарушений репродуктивной системы женщин, осуществляющих трудовую деятельность во вредных и опасных условиях труда металлургического и химического производств, свидетельствуют о приоритетном влиянии металлов и стажированности на формирование гинекологической и акушерской патологии (табл. 5.7).

Таблица 5.7

Ранжированные весовые вклады факторов риска химического характера в развитие акушерской и гинекологической патологии ($p < 0,05$)

Фактор риска	Коэффициент детерминации (R^2)	Достоверность различий (p)	Ранг
1	2	3	4
Ранний токсикоз беременности			
Стаж работы на химическом производстве	0,45	0,0001	1
Повышенный уровень марганца в крови	0,29	0,0001	2
Повышенный уровень хрома в крови	0,17	0,0001	3
Угроза невынашивания беременности в I–II триместре			
Повышенный уровень хрома в крови	0,31	0,0001	1
Стаж работы на химическом производстве	0,31	0,0001	1
Повышенный уровень марганца в крови	0,18	0,0001	2
Угроза преждевременных родов			
Повышенный уровень хрома в крови	0,68	0,0001	1
Стаж работы на химическом производстве	0,55	0,0001	2

Продолжение табл. 5.7

1	2	3	4
Поздний токсикоз беременности			
Повышенный уровень марганца в крови	0,61	0,0001	2
Стаж работы на химическом производстве	0,29	0,0001	3
Повышенный уровень хрома в крови	0,27	0,004	4
Хроническая гипоксия плода			
Повышенный уровень марганца в крови	0,30	0,000	2
Стаж работы на химическом производстве	0,27	0,00011	3
Повышенный уровень хрома в крови	0,20	0,0001	4
Угрожающая асфиксия плода в родах			
Повышенный уровень хрома в крови	0,62	0,0001	1
Стаж работы на химическом производстве	0,61	0,0001	2
Повышенный уровень марганца в крови	0,44	0,0001	3
Развитие аномалий родовой деятельности			
Повышенный уровень марганца в крови	0,82	0,0001	1
Повышенный уровень хрома в крови	0,62	0,0001	2
Стаж работы на химическом производстве	0,40	0,0001	3
Усугубление тяжести течения позднего гестоза в родах			
Повышенный уровень хрома в крови	1,00	0,0001	1
Стаж работы на химическом производстве	0,93	0,0001	2
Повышенный уровень марганца в крови	0,65	0,002	3
Кровотечение в послеродовом периоде			
Стаж работы на химическом производстве	1,00	0,0001	1
Повышенный уровень хрома в крови	0,53	0,0001	2
Гнойно-септические осложнения в послеродовом периоде			
Повышенный уровень марганца в крови	0,79	0,0001	2
Повышенный уровень хрома в крови	0,77	0,0001	3
Стаж работы на химическом производстве	0,49	0,0001	4
Гиперменструальный синдром			
Повышенный уровень хрома в крови	0,51	0,001	1
Повышенный уровень марганца в крови	0,35	0,001	3
Стаж работы на химическом производстве	0,20	0,001	4
Аритмия месячных			
Повышенный уровень марганца в крови	0,36	0,001	2
Повышенный уровень хрома в крови	0,32	0,00	3
Фоновая патология шейки матки			
Повышенный уровень толуола в крови	1,00	0,001	1
Повышенный уровень марганца в крови	0,43	0,001	2

Окончание табл. 5.7

1	2	3	4
Стаж работы на химическом производстве	0,13	0,001	3
Повышенный уровень хрома в крови	0,05	0,024	4
Бактериальный вагиноз			
Повышенный уровень марганца в крови	0,08	0,007	2
Повышенный уровень хрома в крови	0,05	0,048	3
Неспецифический вульвовагинит			
Стаж работы на химическом производстве	0,35	0,00	2
Повышенный уровень хрома в крови	0,33	0,001	3
Повышенный уровень марганца в крови	0,24	0,002	4
Хронический сальпингоофорит			
Стаж работы на химическом производстве	0,43	0,001	1
Повышенный уровень хрома в крови	0,08	0,005	3

Так, увеличение стажа работы на промышленном предприятии является наиболее значимым фактором, влияющим на развитие раннего ($p < 0,01$) и позднего гестоза ($p < 0,01$), угрозы невынашивания беременности ($p < 0,01$), аномалий родовой деятельности ($p < 0,01$) (рис 5.1). Повышение концентрации хрома в крови увеличивает риск развития раннего токсикоза ($p < 0,01$), угрозы невынашивания беременности ($p < 0,01$), аномалий родовой деятельности ($p < 0,01$). Повышение концентрации марганца аналогичным образом влияет на течение беременности и родов ($p < 0,01$) в отношении раннего и позднего гестоза. Ведущими факторами, повышающими риск послеродовых гнойно-септических осложнений, являются повышенные концентрации в крови хрома ($p < 0,01$) и марганца ($p < 0,01$). Весовые вклады профессиональных вредностей нехимического характера, социально-экономических условий и особенностей анамнеза в развитие акушерской патологии являются сопоставимыми.

Ранжирование факторов риска гинекологической патологии показало, что повышенные концентрации хрома ($p < 0,01$) и марганца в крови ($p < 0,01$) способствуют развитию дисменореи гиперменструального синдрома. Повышенные концентрации хрома ($p \leq 0,05 \dots 0,01$)

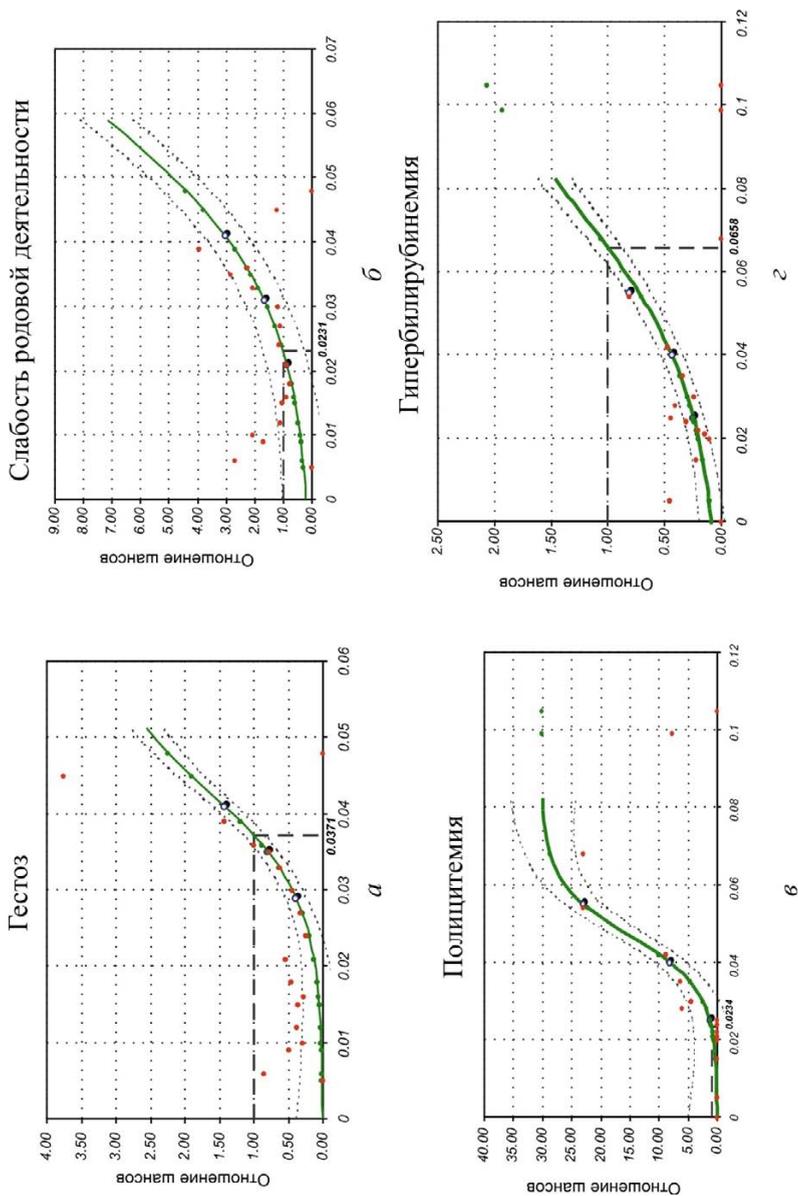


Рис. 5.1. Относительный риск развития патологии: *а* – беременности, *б* – родов и *в, г* – неонатального периода при повышенном содержании марганца в крови

при $R^2 = 0,33$), марганца ($p < 0,01$), а также стаж работы на предприятии более 9 лет ($p \leq 0,05 \dots 0,01$ при $R^2 = 0,35$) увеличивают риск развития кольпитов.

Производственные факторы нехимического характера, такие как нервное перенапряжение, нагревающий производственный микроклимат, ночные рабочие смены, раздражающие запахи и пыль, физический труд, вибрация и шум ($p \leq 0,05 \dots 0,01$) на производстве, в меньшей степени обуславливают развитие дисбиоза влагалища и фоновой патологии шейки матки.

5.3. Влияние факторов производственной среды на репродуктивное здоровье женщин – работниц предприятий текстильной промышленности

На ряде предприятий текстильной промышленности осуществляется красильно-отделочная подготовка тканей. Технологический процесс включает в себя последовательные процессы отбеливания, крашения, печатания и заключительную отделку по облагораживанию тканей, контроль качества ткани по порокам внешнего вида. В соответствии с ГОСТ 12.0.003-74 «Система стандартов безопасности труда. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация» на работников красильно-отделочных участков на разных этапах технологического процесса в различной степени воздействуют физические, химические и психофизиологические факторы. Профессиональный состав работников представлен следующими основными специальностями: отбельщик, аппаратчик мерсеризации отбельного цеха, аппаратчик аппретирования отбельного цеха, красильщик, аппаратчик аппретирования заключительной отделки, колорист, контролер качества.

Основными производственными факторами, воздействующими на работниц предприятия, являются химические вещества, шум, повышенная тяжесть и напряженность труда, микроклимат и освещенность, а в некоторых случаях вибрация. Условия труда по показателям аттестации рабочих мест оцениваются как вредные (класс 3.1 и 3.2) (табл. 5.8).

Таблица 5.8

Показатели аттестации рабочих мест по условиям труда на производстве красильно-отделочной подготовки тканей

Подразделение	Профессия	Класс условий труда	Факторы производственной среды
Управление инспекционно-го контроля	Контролер качества	Вредные 3.2	Пыль растительного происхождения. Пульсация освещенности
Отбельно-красильное производство	Отбельщицы, аппаратчицы мерсеризации, заготовщицы химических растворов и красок	Вредные 3.1	Этановая кислота; щелочи едкие; ортофосфорная кислота; карбамид; сода кальцированная; сульфат натрия. Шум. Освещенность. Пульсация освещенности
Отделочное производство	Операторы промывочного оборудования, заготовщицы химических растворов и красок, аппаратчицы аппретирования	Вредные 3.1	Этановая кислота, бутанол, ксилол, толуол. Освещенность. Пульсация освещенности. Шум
Единый технический центр	Административный персонал, метрологи, контролеры измерительных приборов и специального оборудования	Оптимальные и допустимые (1 и 2)	—

В воздухе рабочей зоны рабочих мест изучаемого производства выявлены следующие концентрации химических факторов: о-ксилол – до 0,103 мг/м³; толуол – от 0,007 до 0,056 мг/м³; свинец – до 0,0012 мг/м³; марганец – до 0,00014 мг/м³; бензпирен – до 0,00010 мг/м³.

Несмотря на отсутствие превышений гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны в крови женщин фертильного возраста ($n = 50$, средний возраст $36,14 \pm 3,68$ года и средний стаж работы

13,9±5,4 года), занятых на рабочих местах в качестве отбелщиц, аппаратчиц мерсеризации, заготовщиц химических растворов и красок, операторов промывочного оборудования, аппаратчиц аппретирования и контролеров, обнаруживаются химические вещества производственной среды в повышенных концентрациях относительно аналогичных показателей в крови работниц группы сравнения (административные работницы, возраст 38,14±7,16 года, стаж работы 38,14±7,16 года) (табл. 5.9).

Таблица 5.9

Содержание химических веществ производственной среды, обладающих мутагенной и репротоксикантной активностью, в крови работниц женщин фертильного возраста

Вещество	Воздух рабочей зоны, мг/м ³	Кровь				Кратность различий	Достоверность различий (p)
		Группа наблюдения		Группа сравнения			
		Среднее и ошибка средней (M±m), мг/дм ³	Количество проб выше нормы, %	Среднее и ошибка средней (M±m), мг/дм ³	Количество проб выше нормы, %		
Толуол	0,007–0,056	0,00044±0,00012	26,5	0,00027±0,00007	8,1	1,6	0,01
Свинец	0,0–0,0012	0,164±0,008	68,1	0,109±0,008	19,6	1,5	0,03
Марганец	0,0–0,00014	0,0398±0,009	14,7	0,0221±0,004	4,3	1,8	0,04

У работниц с повышенным содержанием токсичных химических веществ в крови чаще регистрировалась гинекологическая патология в виде миомы матки (20 при 17,1 % в группе сравнения), нарушение овариально-менструального цикла (14 при 8,55 % в группе сравнения).

Исследование влияния стажированности показало, что при стаже работы до 10 лет несколько чаще, чем в группе сравнения с аналогичным стажем, регистрируется патология репродуктивной системы (18 и 14 % соответственно, $p = 0,05$). С увеличением стажа работы распространенность заболеваний репродуктивной системы

у работниц, осуществляющих производственную деятельность в условиях воздействия бенз(а)пирена, ксилола, толуола, свинца, марганца, увеличивается в 3,2 раза (58 и 18 %, $p = 0,003$) и превышает аналогичный показатель в группе сравнения в 4,1 раза (58 и 14 %, $p = 0,001$).

Доказательством связи выявленной патологии с характером производственной деятельности является наличие зависимости заболеваемости от содержания в крови анализируемых химических веществ. Установлена связь риска развития болезней репродуктивной системы с присутствием в крови свинца ($R^2 = 0,18$; $p = 0,001$), марганца ($R^2 = 0,64$; $p = 0,0001$), толуола ($R^2 = 0,78$; $p = 0,0001$) (табл. 5.10), в том числе миомы матки с концентрацией в крови марганца ($R^2 = 0,65$; $p = 0,0001$), а вероятность развития бесплодия – с концентрацией в крови свинца ($R^2 = 0,73$; $p = 0,007$).

Таблица 5.10

Модели зависимости болезней репродуктивной системы от концентрации химических веществ крови

Заболевание	Вещество	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Достоверность модели (p)	Коэффициент детерминации (R^2)
		b0	b1			
Болезни репродуктивной системы	Свинец	0,384	-4,13	6,26	0,001	0,18
	Марганец	0,692	-63,1	25,37	0,0001	0,64
	Толуол	-1,029	624,2	32,58	0,0001	0,78
Миома матки	Марганец	-8,213	250,7	46,55	0,000	0,65
Женское бесплодие	Свинец	-8,855	41,67	15,85	0,007	0,73

Сонографическая оценка состояния органов малого таза при стандартном ультразвуковом исследовании у работниц красильно-отделочного производства, работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов, подтверждает наличие патологии матки и яичников. При этом кисты яичников диагностированы в 2,9 раза чаще относительно показателей у работниц административной сферы деятельности ($8,3 \pm 1,3$ и $2,9 \pm 0,4$ %, $p = 0,04$), аденомиоз (форма генитального эндометриоза, при которой гетеротопии эндометриоидной ткани обнаруживаются в миометрии) – в 2,2 раза

($6,3 \pm 1,8$ и $2,9 \pm 0,4$ %, $p = 0,033$) и миома матки в 1,7 раза чаще ($22,9 \pm 2,4$ и $12,5 \pm 2,3$ %, $p = 0,041$). Обращает на себя внимание более частая верификация патологических процессов в шейке матки (кисты шейки матки, эндоцервицит – воспаление слизистой оболочки цервикального канала). Так, у женщин, работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов, эндоцервицит встречался в $18,8 \pm 3,8$ % случаев, а в группе сравнения в $8,6 \pm 2,4$ % (кратность превышения составила 2,3 раза, $p \leq 0,001$), кисты шейки матки в $35,4 \pm 6,1$ и $5,7 \pm 1,2$ % случаев соответственно (кратность превышения – 6,2 раза, $p \leq 0,002$).

Развитие патологических процессов шейки матки на современном уровне связывают с нарушением иммунологической реактивности и нейроэндокринной регуляции. Адекватно функционирующая система иммунитета эффективно уничтожает эктопический эндометрий. У женщин, работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов, наблюдается дисфункция системы иммунитета, что приводит к длительному течению воспалительных процессов, образованию кист (ретенционных и эндометриоидных), а также к тому, что эктопический эндометрий продолжает свой рост не только в полости матки, но и в других местах, обычно в пределах малого таза (эндометриоидные гетеротопии). Не подвергшиеся разрушению эктопические клетки эндометрия могут вызывать воспалительную реакцию окружающих тканей, в том числе и шейки матки, что оказывает непосредственное влияние на репродуктивное здоровье женщин.

Данные показатели свидетельствуют о том, что развитие патологии шейки матки у работниц в условиях воздействия вредных производственных факторов встречается достоверно чаще, что может косвенно свидетельствовать об участии токсикантов промышленного происхождения в этиологии и патогенезе развития патологии органов малого таза.

Цитогенетическая индикация эффектов, выполненная стандартными методом кариотипирования, показала наличие нормального хромосомного набора (46,XX) в 79,3 % случаев от общего числа обследованных женщин, работающих во вредных производственных условиях (в группе сравнения – 93,7 % случаев, $p = 0,012$).

Хромосомная патологии у обследуемого контингента не выявлена. Идентифицированы полиморфные изменения хромосом в 20,7 % случаев от общего количества обследованных работниц, осуществляющих трудовую деятельность во вредных производственных условиях, что 3,3 раза выше аналогичного показателя в группе сравнения (6,3 %, $p = 0,009$) (табл. 5.11). При этом полиморфизм хромосом имеет более выраженный качественный (увеличение спутников, спутничных нитей) и количественный (полиморфические варианты двух хромосом в кариотипе) характер изменений относительно характеристик полиморфизма у женщин группы сравнения.

Таблица 5.11

Характеристика полиморфных изменений хромосом у женщин, работающих в условиях химических мутагенов и репротоксикантов

Полиморфные изменения хромосом	
Варианты полиморфизма спутников, спутничных нитей в акроцентрической хромосоме	Варианты смешанного полиморфизма хромосом
Основная группа	
46,XX, 15ps+[1] 46,XX, 21ps+[11] 46,XX, 13pstк+[11]	46,XX, 13ps+, 21ps+ [11]
Группа сравнения	
46,XX, 22ps+[12]	Не обнаружен

Показано, что при воздействии химических веществ, обладающих мутагенной и репротоксикантной активностью, вероятность (OR) рождения ребенка с хромосомным дисбалансом и врожденными пороками развития у женщин с полиморфизмом хромосом выше ($OR = 4,1$), чем у женщин группы сравнения.

Выявлено, что у женщин, работающих в условиях вредных химических факторов производственной среды, имеется зависимость частоты встречаемости и качественных характеристик вариантов полиморфизма хромосом от уровня содержания в крови свинца и бензапирена ($F = 5,84...15,9$; $p = 0,008...0,019$). Вклад данных химических веществ, обладающих мутагенной и репротоксикантной активностью, в формирование кариотипа с полиморфными хромосомными изменениями составляет 4–10 % ($p = 0,003...0,049$).

В конкретном исследовании показано, что повышенные концентрации в крови бенз(а)пирена, ксилола, толуола, свинца, марганца (в 1,4–1,8 раза относительно референтных уровней) обуславливают повышение окислительной активности на уровне ДНК клетки. Количественное определение уровня 8-гидрокси-2-деоксигуанозина – маркера окислительного повреждения ДНК и оксидативного стресса – показало, что уровень 8-гидрокси-2-деоксигуанозина в моче работниц в условиях воздействия указанных факторов ($524,26 \pm 96,4$ мкмоль/см³) в 1,9 раза выше физиологического предела ($120\text{--}283,2$ мкмоль/см³, $p = 0,000$) и в 7,1 раза – аналогичного показателя у женщин административного аппарата предприятия ($73,61 \pm 66,16$ мкмоль/см³, $p = 0,000$). Частота распространенности повышенного показателя в пробах мочи обследованных женщин составила 68,4 %, что в 6,4 раза выше аналогичного показателя в группе сравнения (10,7 %). Установлена достоверная вероятность повышения уровня 8-гидрокси-2-деоксигуанозина в моче при повышенном содержании в крови марганца, свинца ($R^2 = 0,13\text{...}0,94$; $F = 6,48\text{...}185,83$; $p = 0,000\text{...}0,014$).

Исследование гормонального статуса показало, что средние значения содержания половых гормонов, регулирующих половую дифференциацию и деятельность репродуктивной системы, в крови у женщин основной группы соответствовали возрастной физиологической норме и показателям группы сравнения. Однако у 10,2 % от общего числа обследованных работниц основной группы в сыворотке крови зарегистрированы повышенные концентрации относительно физиологической нормы ФСГ и в 34,7 % случаев – ЛГ, что выше в 1,7–1,8 раза данных показателей у женщин группы сравнения (5,8 и 20,4 % соответственно). Среднее значение показателей в выборках с повышенным уровнем ЛГ и ФСГ относительно физиологической нормы превышало таковые в группе сравнения в 2,6 и 2,9 раза соответственно, что свидетельствует о более выраженных процессах дисбаланса половых гормонов, обеспечивающих функционирование репродуктивной системы. Установлена достоверная связь повышения содержания в крови марганца, толуола и вероятности повышения ФСГ и ЛГ в сыворотке крови ($R^2 = 0,93$; $F = 365,08$; $p = 0,000$). Полученные результаты согласуются с данными других авторов [188].

Библиографический список

1. Абилов С.К. Химические мутагены и генетическая токсикология // Природа. – 2012. – № 10. – С. 39–46.

2. Аглетдинов Э.Ф. Биохимические механизмы повреждения мужской репродуктивной системы при действии полихлорированных бифенилов и фармакологическая коррекция выявленных нарушений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.01.04, 14.03.06. – Уфа, 2010. – 45 с.

3. Аглетдинов Э.Ф., Камилов Ф.Х., Алехин Е.К. Влияние токсикантов на мужскую фертильность (экспериментальные исследования) // Фармакотерапевтический альманах. – 2009. – Вып. 3. – С. 93–95

4. Ажаев С.А. Сравнительная оценка хромосомных аберраций и сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах лиц, контактирующих с хромом // Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – 1981. – С. 120–121.

5. Айламазян Э.К. Общие и частные проблемы экологической репродуктологии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Вып. 2. – С. 4–10.

6. Александров С.Е. Частота хромосомных аберраций у работающих в шинном и резинотехническом производстве // Генетика. – 1982. – Т. 18, № 1. – С. 161–163.

7. Алексеев В.Б. Гигиеническая оценка ведущих факторов риска репродуктивной патологии женщин и основные направления профилактических мероприятий в условиях промышленного региона: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.07, 14.00.01. – Пермь, 2009. – 48 с.

8. Алешенко А.В., Алчинова И.Б., Дмитриева О.С., Дмитриева Г.П. [и др.] Использование цитогенетического метода исследования буккального эпителия и метода лазерной корреляционной спектрометрии для мониторинга нарушений в организме детей // Цитология. – 2006. – Т. 48, № 2. – С. 169–172.

9. Алимбетова Г.З. Состояние репродуктивного здоровья женщин-работниц производства искусственных кож: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.50. – М., 2004. – 146 с.
10. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Смертность детского населения России. – М.: Литтера, 2007. – 328 с.
11. Антонов О.В. Оценка риска для здоровья как путь к снижению врожденной и наследственной патологии у детей // Гигиена и санитария. – 2006. – № 3. – С. 4–6.
12. Антонов О.В., Антонова И.В., Добаш О.В. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития у плода и новорожденных детей // Детские инфекции. – 2005. – № 2. – С. 64–66.
13. Арефьев В.А., Лисовенко Л.А. Англо-русский толковый словарь генетических терминов. – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – 407 с.
14. Артамонова В.Г. Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни: учебник. – М.: Медицина, 1988. – 416 с.
15. Артамонова В.Г., Мухин Н.А. Профессиональные болезни: учебник. – М.: Медицина, 2004. – 480 с.
16. Артемьева. Е.К. Влияние различных уровней антропогенной нагрузки на течение первой половины беременности и развитие плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.07. – Оренбург, 2005. – 23 с.
17. Артифексов С.Б., Артифексова А.А., Потемина Т.Е. Регуляция гаметогенеза и мужская инфертильность. Вспомогательные репродуктивные технологии // Проблемы репродукции. – 2003. – № 5. – С. 33.
18. Арутюнян Р.М., Туманян Э.Р., Шириян Г.С. Анализ микроядер в слюистой ротовой полости для оценки цитогенетического эффекта загрязнителей среды // Цитология и генетика. – 1990. – Т. 24, № 2. – С. 57–60.
19. Ауэрбах Ш. Проблемы мутагенеза. – М.: Мир, 1978. – 463 с.
20. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения) / Союз педиатров России. – М., 2009. – 392 с.

21. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. – 640 с.

22. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Волобуев Ф.И., Панов В.О. Недифференцированная патология нервной системы и роль аномалий развития мозга у детей в этом процессе // Международный неврологический журнал. – 2006. – № 1 (5). – С. 2–6.

23. Безуглая Э.Ю., Воробьева И.А., Полуэктова М.В. Исследование химических процессов в атмосфере по данным мониторинга в городах // Тр. ГГО им. А.И. Воейкова. – СПб., 2009. – Вып. 561. – С. 164–184.

24. Безуглая Э.Ю., Смирнова И.В. Воздух городов и его изменение. – СПб, 2008. – 253 с.

25. Беляева Н.Н., Пономарева О.Ю., Александрова В.П., Олесинов А.А., Бударина О.В., Гасимова З.М. Использование неинвазивной оценки цитологического статуса слизистой оболочки носа и рта в социально-гигиеническом мониторинге // Гигиена и санитария. – 2009. – № 6. – С. 74–76.

26. Бердина Л.М., Хуснутдинова Э.К. Цитогенетический мониторинг рабочих нефтеперерабатывающего завода // Медицинская генетика. – 2005. – № 4. – С. 158.

27. Бигалиев А.Б. Цитогенетические эффекты ионов тяжелых металлов. – Алма-Ата, 1986. – 178 с.

28. Бигалиев А.Б., Туребаев М.Н. Цитогенетическое исследование *in vivo* мутагенных свойств соединений хрома // Генетические последствия загрязнения окружающей среды. – М.: Наука, 1977. – С. 173–177.

29. Бочков И.П., Чеботарев А.Н., Катосова Л.Д., Платонова В.И. База данных для анализа количественных характеристик частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека // Генетика. – 2001. – Т. 37, № 4. – С. 549–557.

30. Бочков Н.П. Анализ типов aberrантных клеток – необходимый элемент биологической индикации облучения // Медицинская радиология. – 1993. – № 2. – С. 32–35.

31. Бочков Н.П. Экологическая генетика человека // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – № 1. – С. 1–6.
32. Бочков Н.П., Филиппова Т.В., Яковенко К.Н. Принципы цитогенетического обследования для выявления профессиональных вредностей // Цитология и генетика. – 1984. – № 6. – С. 422–428.
33. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
34. Бочков Н.П., Шрам Р.Я., Кулешов Н.Н. Система оценки химических веществ на мутагенность для человека: общие принципы, практические рекомендации и дальнейшие разработки // Генетика. – 1975. – Т. 11, № 10. – С. 156–169.
35. Буторина А.К., Калаев В.Н., Карпова С.С. Цитогенетические эффекты антропогенного загрязнения у детей // Вестник ВГУ. Сер. Химия, биология. – 2000. – № 2. – С. 91–93.
36. Величковский Б.Т. О патогенетическом направлении изучения влияния факторов окружающей среды на здоровье населения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 3. – С. 6–8.
37. Вельтишев Ю.Е., Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Николаева Е.А., Дерягин Г.В. Цитогенетическая диагностика недифференцированных форм умственной отсталости у детей с врожденными пороками развития и микроаномалиями // Вопросы охраны материнства и детства. – 1989. – № 11. – С. 22–26.
38. Викторова Т.В., Хуснутдинова Э.К., Викторов В.В., Ляпунова Н.А., Рафиков Х.С. Анализ хромосомных aberrаций и ядрышкообразующих районов хромосом у рабочих производства пиромеллитового диангидрида: о возможной адаптивной роли вариантов Ag-ЯОР // Генетика. – 1994. – Т. 30, № 7. – С. 992–998.
39. Ворсанова С.Г., Шаронин В.О., Курило Л.Ф. Аномалии половых хромосом при нарушении репродуктивной функции у мужчин (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 1998. – № 2. – С. 12–21.
40. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская генетика. – М: Медпрактика-М, 2006. – 300 с.

41. Вредные химические вещества в промышленности: справочник: в 3 т. – Т. 1. Органические вещества / под ред. Н.В. Лазарева, Э.Н. Левиной. – Л.: Химия, 1976. – 592 с.

42. Вредные химические вещества в промышленности: справочник: в 3 т. – Т. 2. Органические вещества / под ред. Н.В. Лазарева, Э.Н. Левиной. – Л.: Химия, 1976. – 624 с.

43. Вредные химические вещества в промышленности: справочник: в 3 т. – Т. 3. Неорганические и элементоорганические соединения / под ред. Н.В. Лазарева, И.Д. Гадаскиной. – Л.: Химия, 1977. – 608 с.

44. Вредные химические вещества. Неорганические соединения V–VIII групп: справочник / под общ. ред. В.А. Филова. – Л.: Химия, 1989. – 592 с.

45. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I–IV групп: справочник / под общ. ред. В.А. Филова. – Л.: Химия, 1988. – 356 с.

46. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов: справочник / под ред. В.А. Филова. – Л.: Химия, 1990. – 732 с.

47. Вуль А.Я. Фуллерены как материал электронной техники // Материалы электронной техники. – 1999. – № 7. – С. 4–7.

48. Гаврилов Б.А. Экспрессия рибосомных цистронов и карิโอптическая нестабильность клеток животных при воздействии факторов внешней среды: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.15. – СПб., 2002. – 17 с.

49. Гаглоева Л.Н. Изменения функционального состояния фетоплацентарной системы и возможности их коррекции в различные сроки гестации у работниц предприятий цветной металлургии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01. – Ростов н/Д, 2005. – 24 с.

50. Гадаскина И.Д., Филлов В.А. Превращения и определение промышленных органических ядов в организме. – Л.: Медицина, 1971. – 304 с.

51. Газохроматографический метод количественного определения ароматических (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилол) углеводородов в биосредах (кровь): МУК 4.1.765-99 // Определение

химических соединений в биологических средах: сб. метод. указаний. МУК 4.1.763–4.1.779-99 / Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. – М., 2000.

52. Галимов Ш.Н., Аглетдинов Э.Ф., Галимова Э.Ф., Абдуллина А.З., Мухамедзянов Р.М., Камиллов Ф.Х. Экополлютанты и репродуктивное здоровье мужчин: от оценки риска до профилактики нарушений // Профилактика нарушений репродуктивного здоровья от профессиональных и экологических факторов риска: материалы междунар. конгресса. – Волгоград, 2004. – С. 6–9.

53. Галимов Ш.Н., Амирова З.К., Галимова Э.Ф. «Кризис сперматозоида» и техногенное загрязнение окружающей среды: факты и гипотезы // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 19–22.

54. Гигиена труда: учебник / под ред. Н.Ф. Измерова, В.Ф. Кириллова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 592 с.

55. Гинзбург В.А. Формирование компонентов баланса свинца в атмосфере над территорией России: дис. ... канд. географ. наук: 25.00.36. – М., 2005. – 92 с.

56. Гичев Ю.П. Здоровье человека и окружающая среда: SOS! / РОДП Яблоко. – М., 2007. – 185 с.

57. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека (печальный опыт России) / под ред. А.В. Яблокова / СО РАМН. – Новосибирск, 2002. – 230 с.

58. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и экологическая обусловленность патологии человека. – Новосибирск, 2003. – 138 с.

59. Гичев Ю.П. Экологическая обусловленность и сокращение продолжительности жизни / СО РАМН. – Новосибирск, 2000. – 90 с.

60. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

61. ГН 2.1.6.1338-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест.

62. Голощاپов А.П. Генетико-биохимические аспекты адаптации человека к условиям города с развитой химической промышленностью. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2012. – 103 с.

63. Гончарук Е.И., Сидоренко Г.И., Губский Ю.И., Голубчиков М.В. Система «мать – новорожденный» как естественная биологическая модель для изучения воздействия экзогенных химических веществ и продуктов их трансформации // Гигиена и санитария. – 1988. – № 6. – С. 10–12.

64. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2005 году // Здравоохранение РФ. – 2007. – С. 8–18.

65. Григорьева С.А. Изучение генетически обусловленной чувствительности к действию мутагенов окружающей среды в индуцированном мутагенезе на клетках человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.07, 03.00.15. – М., 2007. – 25 с.

66. Громенко Д.С. Особенности патогенеза идиопатической пато-зооспермии при мужской инфертильности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16. – СПб., 2009. – 43 с.

67. Громова О.А. Витамины и минералы в прекоцепции у беременных и кормящих матерей / РСЦ Международного института микроэлементов, ЮНЕСКО. – М., 2005. – 60 с.

68. Демидова И.А. Молекулярно-цитогенетический полиморфизм гетерохроматиновых районов хромосом у детей с недифференцированными формами умственной отсталости: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.15. – Киев, 1992. – 23 с.

69. Демидова И.А., Ворсанова С.Г. Цитологический и молекулярный полиморфизм гетерохроматиновых районов хромосом человека // Медицинская генетика (экспресс-информация). – 1990. – № 12. – С. 1–9.

70. Демикова Н.С., Кобринский Б.А. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 4 (1). – С. 152–154.

71. Демикова Н.С., Кобринский Б.А., Ходунова А.А., Лапина А.С. К 10-летию мониторинга врожденных пороков развития

в Российской Федерации // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы VIII Российского конгресса. – М., 2009. – С. 70.

72. Демикова Н.С., Козлова С.И. Мониторинг врожденных пороков развития // Вестник РАМН. – 1999. – № 11. – С. 29–32.

73. Демикова Н.С., Лапина А.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000–2010 гг.) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 2. – С. 91–98.

74. Диоксины и их воздействие на здоровье людей // Информационный бюллетень ВОЗ. – 2010. – № 225.

75. Домшлак М.Г. Токсические свойства никеля и его соединений // Биология. – 2004. – № 42. – С. 758.

76. Домшлак М.Г., Макарова-Землянская Е.Н. О необходимости расширения генетических исследований при оценке влияния химических веществ на половую функцию работников: информационное письмо // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – № 10. – С. 45–48.

77. Дружинин В.Г. Количественные характеристики частоты хромосомных aberrаций в группе жителей крупного промышленного региона Западной Сибири // Генетика. – 2003. – Т. 39, № 10. – С. 1373–1380.

78. Дружинин В.Г. Хромосомные нарушения у населения крупного промышленного региона: Пространственно-временной цитогенетический мониторинг: дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.15. – М., 2003. – 206 с.

79. Дружинин В.Г., Мокрушина Н.А., Волков А.Н. [и др.] База данных для анализа количественных характеристик частоты хромосомных aberrаций в лимфоцитах жителей промышленного района Западной Сибири // Генетика человека и патология: сб. науч. тр. – Томск, 2002. – Вып. 6. – С. 58–64.

80. Дубинин Н.П. Избранные труды. Т. 2: Радиационный и химический мутагенез. – М.: Наука, 2000. – 472 с.

81. Дубинин Н.П. Потенциальные изменения в ДНК и мутации. Популяционная цитогенетика. – М., 1978. – С. 244.

82. Дубинин Н.П., Пашин Ю.В. Мутагенез и окружающая среда. – М.: Наука, 1978. – 128 с.

83. Дубинин Н.П., Пашин Ю.В. Мутагены окружающей среды. – М.: Знание, 1977. – 64 с.

84. Дубинина Л.П. Лейкоциты крови человека – тест-система для оценки мутагенов среды. – М.: Наука, 1977. – 116 с.

85. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Середенин С.Б. Перспективы определения 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в качестве биомаркера окислительного стресса в эксперименте и клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2002. – № 2. – С. 45–49.

86. Дурнев А.Д., Никитина В.А., Вржесинская О.А., Жанатаев А.К., Сиднева Е.С., Коденцова В.М. Влияние приема витаминов на чувствительность лимфоцитов периферической крови к кластогенному действию мутагенов *in vitro* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 134, № 9. – С. 303–307.

87. Дюсембаева Н.К. Гигиенотоксикологическая оценка риска возникновения генетических эффектов в условиях промышленного города: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.07. – Алматы, 2007. – 45 с.

88. Дюсембаева Н.К., Ахметова А.Ж. Основные направления изучения репродуктивной функции в связи с загрязнением окружающей среды // Гигиена труда и медицинская экология. – 2006. – № 2 (11). – С. 10–20

89. Евдокимова В.Н. Никитина Т.В., Лебедев И.Н. [и др.] К вопросу о соотношении полов при ранней эмбриональной летальности у человека. – Томск, 2000 [Электронный ресурс]. – URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/nii_gen1.htm (дата обращения: 13.06.2013).

90. Ежегодник выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух городов и регионов Российской Федерации за 2008 год. – СПб., 2009. – 477 с.

91. Елисеева Т.Н. Комплексная гигиеническая оценка и минимизация риска врожденных пороков развития плода,

ассоциированных с воздействием факторов среды обитания: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.01, 14.01.01. – Пермь, 2011. – 26 с.

92. Ефимова Н.В., Рукавишников В.С., Зароднюк Т.С., Никифорова В.А. Разработка мер по сохранению здоровья в программах социально-экономического развития территорий РФ: научное издание // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 72–74.

93. Жулева Л.Ю. Повреждения хромосомного аппарата соматических клеток человека при воздействии диоксина: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.15. – М., 2000. – 120 с.

94. Журков В.С., Ревазова Ю.А. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме экологии человека и гигиены окружающей среды // Итоги и перспективы научных исследований по проблеме экологии человека и гигиены окружающей среды: сб. науч. тр. – М., 2001. – С. 15–26.

95. Журков В.С., Катосова Л.Д., Платонова В.И., Ревазова Ю.А., Ревич Б.А. Анализ хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови женщин, контактирующих с диоксинами // Токсикологический вестник. – 2000. – № 2. – С. 2–6.

96. Журков В.С., Ревазова Ю.А., Сычева Л.П., Ревич Б.А. Анализ частоты микроядер и ядерных аномалий в эпителиальных клетках слизистой щеки у женщин, контактирующих с диоксинами // Токсикологический вестник. – 2000. – № 3. – С. 2–6.

97. Журков В.С., Яковенко К.Н. Особенности исследования мутагенных факторов внешней среды в культурах лимфоцитов периферической крови лиц, контактирующих с ними // Генетические последствия загрязнения окружающей среды. Общие вопросы и методика исследования. – М.: Наука, 1977. – С. 116–119.

98. Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Долгих О.В., Карнажицкая Т.Д. Обоснование максимально недействующей концентрации формальдегида в крови детей, проживающих на территориях с различной антропогенной нагрузкой // Пермский медицинский журнал. – 2010. – Т. 27, № 1. – С. 101–104.

99. Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Плахова Л.В., Суетина Г.Н. Влияние полиметаллических загрязнений объектов окружающей среды на изменение микроэлементного состава биосред у детей // Гигиена и санитария. – 2004. – № 4. – С 11.

100. Зайцева Н.В., Шур П.З., Кирьянов Д.А. Анализ управляемых факторов риска неинфекционной патологии в Пермском крае // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 23–24.

101. Зайцева Н.В., Шур П.З., Лебедева-Несевря Н.А., Кирьянов Д.А. Закономерности влияния социально-экономических факторов риска на здоровье работников промышленных предприятий // Профилактическая медицина. – 2010. – № 12. – С. 538.

102. Зайцева Н.В., Шур П.З., Май И.В., Сбоев А.С. [и др.] Комплексные вопросы управления риском здоровью в решении задач обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия на муниципальном уровне // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 16–18.

103. Зайцева Н.В., Шур П.З., Нурисламова Т.В. Обоснование концентраций алифатических хлорированных соединений и фенола в крови, обеспечивающих приемлемый уровень риска для здоровья населения // Экология человека. – 2005. – № 11. – С. 21–24.

104. Звездин В.Н. Гигиеническая оценка воздействия марганца, никеля, хрома на процессы адаптации у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.01. – Пермь, 2013. – 26 с.

105. Землянова М.А., Щербина С.Г., Елисеева Т.Н., Пустовалова О.В. Влияние производственных химических факторов, обладающих мутагенной и репротоксикантной активностью, на репродуктивное здоровье работающих женщин // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 11. – С. 25–28.

106. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах // Успехи современной биологии. 1993. – Т. 113 (3). – С. 286–296.

107. Знобина Т.И., Азарко В.Е., Бахадова Е.В. Профилактика детской инвалидности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 1. – С. 71–77.

108. Иванов А.В., Тафеева Е.А. Особенности медико-демографической ситуации на территории нефтедобывающих районов Республики Татарстан // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2008. – № 5. – С. 11–14.

109. Измерение массовой концентрации стирола в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.2116-06 // Определение вредных веществ в биологических средах: сб. метод. указаний. МУК 4.1.2102–4.1.2116-06 / Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – М., 2008.

110. Измеров Н.Ф. Здоровье трудоспособного населения России // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – № 11. – С. 2–8.

111. Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Бочаров Е.Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. – Новосибирск: Наука, 1986. – 254 с.

112. Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Некрасов В.Н. Использование микроядерного теста в скрининге и мониторинге мутагенов // Цитология и генетика. – 1988. – Т. 22, № 1. – С. 67–72.

113. Ильинских Н.Н., Новицкий В.В., Ванчугова Н.Н., Ильинских И.Н. Микроядерный тест и цитогенетическая стабильность. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. – 272 с.

114. Исмагилов М.Ф., Иванов А.В., Поспелов С.Г., Карпухин Е.В. Зависимость врожденных аномалий развития нервной и других систем организма от факторов окружающей среды // Неврологический вестник. – 2000. – № 3–4. – С. 43–46.

115. Калаев В.Н., Саженов А.А. Влияние факторов различной этиологии на встречаемость клеток с микроядрами в буккальном эпителии человека // 6-й Сибирский физиологический съезд: тез. докл. – Барнаул: Принтэкс-пресс, 2008. – Т. 2. – С. 11.

116. Калинина З.П. Эпидемиология и профилактика врожденных пороков развития в Псковской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.30. – СПб., 2005. – 23 с.

117. Кашина Е.В., Осин А.Я. Значение влияния факторов риска на развитие врожденных пороков центральной нервной системы // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 10. – С. 63–64.

118. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В. Терминология и классификация бактериальных инфекционных заболеваний женских половых органов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1998. – № 2. – С. 12–15.

119. Китаева Л.В., Михеева Е.А., Шеломова Л.Ф., Шварцман П.Я. Генотоксический эффект формальдегида в соматических клетках человека *in vivo* // Генетика. – 1996. – Т. 32. – № 9. – С. 1287–1290.

120. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 976 с.

121. Климова Т.С. Гигиеническое значение эмбриотропного действия дибутилфталата: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.07. – М., 1983. – 22 с.

122. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. проф. Норберта У. Тица: пер. с англ.; под ред. В.В. Миньшикова. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.

123. Кобринский Б.А., Демикова Н.С. Европейский регистр врожденных аномалий // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 6. – С. 8–11.

124. Коликова Н.В., Квартовкина Л.К. Мониторинг ВПР новорожденных: анализ факторов риска // Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье человека: материалы 1-й Всерос. науч. конф. с междунар. участием. – Новосибирск, 2002. – С. 91–92.

125. Колотий А.Д. Молекулярно-цитогенетические исследования мозаичных форм численных хромосомных аномалий в постнатальном и эмбриональном развитии.: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 03.00.15 – Генетика. – М., 2008. – 26 с.

126. Кольдибекова Ю.В. Гигиеническая оценка оксидантно-антиоксидантного статуса у детей в условиях многосредового воздействия химических факторов: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.02.01. – М., 2011. – 25 с.

127. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. – М.: Мир, 2000. – 469 с.

128. Корнилов А.Г., Петин А.Н., Кичигин Е.В., Присный Ю.А., Колчанов А.Ф., Присный А.В. Современные изменения природных комплексов в Старооскольско-Губинском промышленном районе Белгородской области // Известия Российской академии наук. Сер. географическая. – 2008. – № 2. – С. 85–92.

129. Котышева Е.Н. Врожденные морфогенетические варианты в эколого-гигиенических исследованиях. – Магнитогорск, 2007. – 222 с.

130. Котышева Е.Н. Характеристика врожденных морфогенетических вариантов в гигиенических исследованиях // Гигиена и санитария. – 2007. – № 6. – С. 86–89.

131. Краткая химическая энциклопедия / под ред. И.Л. Кнунянц. – М., 1961–1967. – Т. 1–5.

132. Крикунова Н.И., Минайчева Л.И., Назаренко Л.П. [и др.] Эпидемиология врожденных пороков развития в г. Горно-Алтайск (Республика Горный Алтай) // Генетика. – 2004. – Т. 40, № 8. – С. 1138–1144.

133. Крикунова Н.И., Назаренко Л.П., Леонов В.П. [и др.] Уровень врожденных пороков развития в Томской популяции и действие гелиогеофизического фактора. – 2001 [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.natore.ra/db/msg.html> (дата обращения: 13.06.2013).

134. Кузнецова В.Н. Врожденные пороки развития почек у детей в системе генетического мониторинга в Оренбургском регионе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08. – Оренбург, 2011. – 24 с.

135. Куимова Н.Г., Радомская В.И., Павлова Л.М., Жилин О.В., Радомский С.М., Сергеев А.Г. Мониторинг аэротехногенного загрязнения городской среды // Экология урбанизированных территорий. – 2008. – № 1. – С. 93–99.

136. Кулаков В.И., Серов В.Н., Гаспаров В.С. Гинекология: учебник. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 616 с.

137. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб: Фолиант, 2004. – 720 с.

138. Куценко С.А., Курдюмова Л.Н., Кубаткина Н.В. Переработка солевых алюмосодержащих шлаков: монография. – Орел: Изд-во ОрелГТУ, 2007. – 128 с.

139. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 366 с.

140. Лазарева К.И. Частота и структура врожденных пороков развития у новорожденных Ростовской области и факторы риска их: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. – Ростов н/Д., 2007. – 218 с.

141. Лебедев И.Н., Островерхова Н.В., Никитина Т.В., Суханова Н.Н., Назаренко С.А. Молекулярно-цитогенетическая характеристика хромосомного дисбаланса в клетках спонтанных абортусов с низкой пролиферативной активностью *in vitro* // Генетика. – 2003. – Т. 39, № 8. – С. 1112–1122.

142. Леонтьева И.В. Миокардиодистрофия у детей и подростков. – М.: Медицина, 2005. – 114 с.

143. Луцкий Д.Л., Николаев А.А. Исследование межмолекулярных и молекулярно-клеточных взаимодействий в эякулированной сперме // Цитология. – 2001. – Т. 43, № 4. – С. 361–361.

144. Маймулов В.Г., Китаева Л.В., Верещагина Т.В. Цитогенетические нарушения в соматических клетках у детей, проживающих в районах с различной интенсивностью загрязнения окружающей среды // Цитология. – 1998. – Т. 40, № 7. – С. 686–689.

145. Майстренко В.Н., Клюев Н.А. Эколого-аналитический мониторинг стойких органических загрязнителей. – М.: Химия, 2004. – 322 с.

146. Мамырбаев А.А. Токсикология хрома и его соединений: монография. – Актобе, 2012. – 284 с.

147. Матвеева Н.А., Леонов А.В., Грачева М.П. [и др.] Гигиена и экология человека: учебник для студ. сред. проф. учеб. заведений / под ред. Н.А. Матвеевой. – М.: Академия, 2005. – 304 с.

148. Мигель Ф.И. Перспективы использования микро-ядерного теста на лимфоцитах крови человека, культивируемых в условиях цитокинетического блока // Экологическая генетика. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 39–54.

149. Минина В.И. Гигиенические аспекты формирования хромосомных aberrаций у рабочих коксохимического производства: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.07. – Кемерово, 2000. – 23 с.

150. Минина В.И., Дружинин В.Г., Шабалдин А.В., Ахматьянова В.Р. и др. Структурные нарушения хромосом у женщин Кузбасса // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2006. – № 3 (26). – С. 16–19.

151. Моссэ И.Б. Радиация и наследственность: генетические аспекты противорадиационной защиты. – Минск: Университетское, 1990. – 280 с.

152. Муравьева М.Ю. Повреждения ДНК клеток крови при тяжелой сочетанной травме: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.37. – М., 2009. – 119 с.

153. Назаренко С.А. О реципрокной изменчивости содержания Q-гетерохроматина в геноме человека // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1986. – № 6. – С. 736–738.

154. Назаренко С.А., Бочков Н.П., Попова Н.А., Яковлева Ю.С., Васильева Е.О., Гончарова И.А., Маслюк А.И., Пузырев В.П. Уровень обменных хромосомных aberrаций в условиях длительного облучения в малых дозах // *Доклады Академии наук*. – 1998. – Т. 362, № 4. – С. 564–566.

155. Назаренко С.А., Карташева О.Г. Сравнительный анализ активности ядрышкообразующих районов хромосом у спонтанных и медицинских абортусов // *Генетика*. – 1991. – Т. 27, № 6. – С. 1095–1103.

156. Назаренко С.А., Попова Н.А., Назаренко Л.П., Пузырев В.П. Ядерно-химическое производство и генетическое здоровье. – Томск: Печатная мануфактура, 2004. – 272 с.

157. Назаренко С.А., Яковлева Ю.С. Цитогенетика человека и хромосомные болезни: метод. пособие. – Томск: STT, 2001. – 83 с.

158. Научно-методические подходы и законодательные основы обеспечения генетической безопасности факторов и объектов окружающей среды и производственной среды в целях сохранения здоровья человека: материалы объедин. пленума науч. советов Минздравсоцразвития РФ и РАМН по экологии человека и гигиене окр. среды и по медико-эколог. проблемам здоровья работающих / под ред. Ю.А. Рахманина и Н.Ф. Измерова. – М., 2010. – 240 с.

159. Нерсесян А.К. Чувствительность цитогенетических тестов *in vivo*, используемых при изучении канцерогенных для человека химических агентов // Экспериментальная онкология. – 1991. – Т. 13, № 6. – С. 7–11.

160. Нерсесян А.К., Арутюнян Р.М. Изучение микроядер в ретикулоцитах больных злокачественными новообразованиями при химиотерапии // Биологический журнал Армении. – 1989. – Т. 42, № 6. – С. 581–583.

161. Нерсесян А.К., Зильфян В.Н., Кумкумаджян В.А., Нерсесян Ан.К. Анализ микроядер в слизистой ротовой полости онкологических больных для оценки кластогенного эффекта химиопрепаратов // Цитология и генетика. – 1993. – Т. 27, № 1. – С. 77–80.

162. Нерсесян А.К., Ильин А.И. Микроядерный тест на клетках человека: миниобзор работ из стран СНГ // Цитология и генетика. – 2007. – Т. 41, № 2. – С. 56–66.

163. Никитин А.И. Вредные факторы среды и репродуктивный процесс // Окружающая среда и здоровье человека: Второй Санкт-Петербург. междунар. эколог. форум. Конгресс «Экотоксиканты и здоровье человека» // Вестник Рос. военно-медицинской академии. – 2008. – № 3 (23). – Прил. 2. – С. 168.

164. Никитин А.Т. Экология, охрана природы, экологическая безопасность / МИНЭПУ. – М., 2000 – 648 с.

165. Никитина Т.В., Лебедев И.Н., Суханова Н.Н., Назаренко С.А. Гаметические мутации тетра nukлеотидных повторов ДНК в норме и патологии раннего периода онтогенеза человека // Генетика. – 2005. – Т. 41, № 7. – С. 770–778.

166. Новиков П.В., Евграфов О.В. ДНК-диагностика наследственных заболеваний у детей в Российской Федерации: состояние и проблемы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 12. – С. 22–25.

167. Новиков С.М., Шашина Т.А., Соттари-Реваи И.И. Выявление приоритетных для здоровья населения загрязнений атмосферного воздуха г. Москвы // Оценка риска для здоровья от неблагоприятных факторов окружающей среды: опыт, проблемы, и пути решения: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Ч. I. – Ангарск, 2002. – С. 44–50.

168. О качестве и безопасности пищевых продуктов: Федеральный закон от 02.01.2000 № 29-ФЗ [Электронный ресурс]. – URL: www.crc.ru/docs/files/29-00.html (дата обращения: 10.06.2013).

169. О Российской корпорации нанотехнологий: Федеральный закон от 19.07.2007 № 139-ФЗ [Электронный ресурс]. – URL: www.referent.ru/1/109352 (дата обращения: 10.06.2013).

170. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2011 году: гос. доклад / Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – М., 2012. – 323 с.

171. Обедков А.П. Особенности промышленного развития и экологическое состояние территории республики Коми // Проблемы региональной экологии. – 2008. – С. 128–134.

172. Обзор Российского и мирового рынка бензола // RCC Group [Электронный ресурс]. – URL: www.rccgroup.ru (дата обращения: 11.06.2013).

173. Онищенко Г.Г. Борьба с инфекционными болезнями – приоритетная тема председательства Российской Федерации в «Группе восьми» в 2006 г. // Здравоохранение Российской Федерации. – 2007. – № 1. – С. 3–6.

174. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешне-средовой экспозиции химических факторов. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 532 с.

175. Определение массовой концентрации фенола в биосредах (кровь) газохроматографическим методом: МУК 4.1.2108-06 // Определение вредных веществ в биологических средах: сб. метод. указаний. МУК 4.1.2102–4.1.2116-06 / Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – М., 2008.

176. Орлов Ю.В. Особенности течения беременности и родов в условиях антропогенного загрязнения окружающей среды: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01. – Казань, 2003. – 140 с.

177. Оценка мутагенной активности факторов окружающей среды в клетках разных органов млекопитающих микроядерным методом: метод. рекомендации. – М., 2001. – 22 с.

178. Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека: метод. рекомендации. – М., 2005. – 37 с.

179. Пересада О.А. Репродуктивное здоровье женщин: руководство для врачей. – М.: Изд-во МИА, 2009. – 680 с.

180. Полиорганный микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях / под ред. Ю.А. Рахманина, Л.П. Сычевой. – М.: Гениус, 2007. – 312 с.

181. Пономарева А.В., Матвеева В.Г., Осипова Л.П. Спектр хромосомных aberrаций при рутинном и дифференциальном (GTG) окрашивании // Цитология и генетика. – 2001. – Т. 35, № 6. – С. 38–42.

182. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / под ред. Э.К. Айламазяна, В.С. Баранова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 416 с.

183. Пригожин Н.Ю. Основы генетики: учебное пособие для вузов. – М.: Медицина, 2005. – 90 с.

184. Принципы оценки риска для потомства в связи с воздействием химических веществ в период беременности // Гигиенические критерии состояния окружающей среды. – Женева: ВОЗ, 1988. – Вып. 30.

185. Проданчук Н.Г., Балан Г.М. Токсическое воздействие ксенобиотиков на стволовые клетки как фактор риска развития общесоматической и онкологической патологии // Современные проблемы токсикологии. – 2010. – № 1. – С. 17–41.

186. Проданчук Н.Г., Дышиневич Н.Е., Балан Г.М., Юрченко И.В. [и др.] Гигиенические и клинические аспекты синдрома «больных зданий» и перспективы охраны здоровья населения // Современные проблемы токсикологии. – 2006. – № 2. – С. 4–12.

187. Прокофьева-Бельговская А.А. Гетерохроматические районы хромосом. – М.: Наука, 1986. – 430 с.

188. Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2011. – 784 с.

189. Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник. – Л.: Химия, 1977. – 110 с.

190. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций. – Новосибирск: Изд-во Новосиб. гос. ун-та, 2003. – 208 с.

191. Рахманин Ю.А. Иванов С.И., Новиков С.М., Ревазова Ю.А., Русаков И.В. Актуальные проблемы комплексной гигиенической характеристики факторов городской среды и их воздействия на здоровье населения // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 5–7.

192. Ревазова Ю.А. Генетический мониторинг в гигиене окружающей среды и охране здоровья населения // Мутагены и канцерогены в окружающей среде: новые подходы к оценке риска для здоровья: материалы раб. совещания. – СПб., 1998. – С. 23–24.

193. Ревазова Ю.А. Роль генетических нарушений в репродуктивном здоровье // Профессия и здоровье: материалы V Всерос. конгресса. – М.: Дельта, 2006. – С. 638–639.

194. Ревазова Ю.А., Журков В.С., Жученко Н.А. [и др.] Диоксины и медико-генетические показатели здоровья населения города Чапаевска // Гигиена и санитария. – 2001. – № 6. – С. 11–16.

195. Ревич Б.А. Горячие точки химического загрязнения окружающей среды и здоровье населения России / под ред. В.М. Захарова. – М.: Акрополь: Общественная палата РФ, 2007. – 192 с.

196. Ревич Б.А. К оценке влияния деятельности ТЭЖ на качество окружающей среды и здоровье населения // Проблемы прогнозирования. – 2010. – № 4. – С. 87–99.

197. Ревич Б.А. Последствия воздействия стойких органических загрязнений на здоровье населения: цикл лекций. – М.: Джеймс, 2000. – 48 с.

198. Ревич Б.А., Коррик С., Альтшуль Л. [и др.] Полихлорированные бифенилы и нарушения репродуктивного здоровья – исследования в г. Серпухове // Полихлорированные бифенилы. Супертоксиканты XXI века. Инф. вып. № 5. – М.: Изд-во ВИНТИ, 2000. – С. 104–116.

199. Рогожин, Д.В. Единственная артерия пуповины как фактор риска врожденных аномалий развития у живорожденных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15. – М., 2006. – 28 с.

200. Роль наследственности и конституции в патологии / под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 640 с.

201. Романенко О.П., Ключева С.К. врожденные пороки развития. – СПб.: Изд. дом СПб МАПО, 2004. – 125 с.

202. Романова О.П., Бездробна Л.К. Спонтанна частота мікроядер у лімфоцитах периферіної крові жителів Києва // Цитология и генетика. – 2001. – Т. 35, № 3. – С. 56–58.

203. Руководство по изучению генетических эффектов в популяции человека // Гигиенические критерии состояния окружающей среды. – Женева: Изд-во ВОЗ, 1989. – 121 с.

204. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ: Р 2.1.10.1920-04 / Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России. – М., 2004. – 143 с.

205. Рыжов Е.В., Дмитриев И.В. Нанотехнологии в нефтедобывающей отрасли – безальтернативное «лекарство» для повышения экономической эффективности // Бурение и нефть. – 2009. – № 1. – С. 45–47.

206. Рябов Г.А., Пасечник И.Н., Азизов Ю.М. Активированные формы O_2 и их роль при некоторых патологических

состояниях // Анестезиология и реаниматология. – 1991. – № 1. – С. 63–68.

207. Савченко Я.А., Ахматьянова В.Р. Влияние производственных мутагенов на ядрышковые характеристики лимфоцитов. Естествознание и гуманизм: сб. науч. работ / под ред. Н.Н. Ильинских. – Томск, 2006. – Т. 3, № 2. – С. 134–137.

208. Савченко Я.Л., Дружинин В.Т. [и др.] Цитогенетический анализ генотоксических эффектов у работников теплоэнергетического производства // Генетика. – 2008. – Т. 44, № 6. – С. 857–862.

209. Сайченко С.П., Баевский А.М., Борзунова Е.А. Методические проблемы оценки отдаленных эффектов химических факторов окружающей среды // Научные основы экологии человека и гигиены окружающей среды: материалы пленума проблемной комиссии РАМН. – М., 1996. – С. 21.

210. Самойлова Т.Н., Протопопова Н.В., Ильин В.П. Региональная программа мониторинга врожденных пороков развития среди новорожденных детей на территории Иркутской области // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 55 (43). – С. 85–90.

211. СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества [Электронный ресурс]. – URL: best-stroy.ru/gost/r38/312/ (дата обращения: 31.05.2013).

212. СанПиН 2.3.2.1078-01. Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы [Электронный ресурс]. – URL: www.service-holod.ru/SanPiN2/SanPiN_2_3_2_1078_01.htm (дата обращения: 31.05.2013).

213. Севаньяев А.В., Замулаева И.А., Хвостунов И.К., Голуб Е.В. [и др.]. Сравнительный анализ генных и структурных соматических мутаций у жителей загрязненных радионуклидами районов Орловской области после аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2006. – Т. 46, № 3. – С. 315–321.

214. Севаньяев А.В., Хвостунов И.К., Потетня В.И. Цитогенетические эффекты малых доз и мощностей доз при γ -облучении лимфоцитов крови человека *in vitro* II. Результаты цитогенетических исследований // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2012. – Т. 52, № 1. – С. 11–24.

215. Сетко Н.П., Артемьева Е.К. Элементарный дисбаланс в биосредах «мать–плацента–плод», как биомониторинг окружающей среды: материалы пленума науч. совета по экологии чел. и гигиене окр. среды РАМН и МЗ и соцразвития РФ. – М., 2004. – С. 222–224.

216. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2002. – 427 с.

217. Сидоренко Е.С. Эколого-физиологические механизмы адаптации организма при имплантации гемобиосовместимых материалов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.16. – М., 2007. – 40 с.

218. Сидорова И.Е, Ревазова Ю.А, Сафронов В.В. Изучение генетического полиморфизма и цитогенетических нарушений у лиц, имевших контакт с токсичными химическими соединениями // Гигиена и санитария. – 2004. – № 6. – С. 59–62.

219. Скальный А.В., Демидов В.А., Скальная М.Г. Оценка элементного статуса популяции в гигиенической донозологической диагностике // Вестник Санкт-Петербург. гос. мед. академии им. И.И. Мечникова. – 2001. – № 2–3. – С. 64–67.

220. Скальный А.В., Рудаков И.А., Нотова С.В., Скальный В.В., Бурцева Т.И., Баранова О.В., Губайдулина С.Г. Биоэлементология: основные понятия и термины. – Оренбург: Изд-во ИПК Оренбург. гос. ун-та, 2005. – 50 с.

221. Скулачев В.П. Генетика, стратегия эволюции и кислород. – М., 1998. – 253 с.

222. Скулачев В.П. Феноптоз: запрограммированная смерть организма // Биохимия. – 1999. – Vol. 64 (12). – Р. 1679–1688.

223. Скупневский С.В. Анализ состояния биоресурсов в условиях антропогенного загрязнения окружающей среды с использованием крыс в качестве тест-системы: дис. ... канд. биол. наук. – Владикавказ, 2006. – 132 с.

224. Смирнов В.Г. Цитогенетика. – М.: Высшая школа, 1991. – 247 с.

225. Смирнова В.С. Образование 8-оксогуанина и продуктов его окисления в ДНК *in vitro* под действием тепла, ионов уранила и γ -излучения: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.02. – Пушино, 2005. – 119 с.

226. Соболев В.А., Земляная Г.М., Ревазова Ю.А. Проведение медицинских обследований детского населения, проживающего на санитарно-эпидемиологически неблагоприятных территориях // Гигиена и санитария. – 2007. – № 4. – С. 22–26.

227. Соболев М.В., Безруков В.Ф. Частота микроядер в клетках буккального эпителия у школьников Украины разного возраста и пола // Цитология и генетика. – 2007. – Т. 41, № 4. – С. 56–58.

228. Современные технологии профилактики наследственных болезней и детской инвалидности: к 40-летию Медико-генетич. центра: сб. науч. тр. / под ред. В.С. Баранова, О.П. Романенко. – СПб.: Феникс, 2009. – 368 с.

229. Спицин В.А. Экологическая генетика человека. – М.: Наука, 2008. – 503 с.

230. Стирол / ООН по окр. среде, Междунар. организация труда и Всемирная организация здравоохранения. – Женева: Изд-во ВОЗ, 1987. – № 26. – 42 с.

231. Стратегия развития металлургической промышленности России на период до 2020 года: приказ Минпромторга России от 18.03.2009 № 150.

232. Суржиков Д.В., Суржиков В.Д. Гигиеническая оценка риска нарушения здоровья населения промышленного города от воздействия факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 32–34.

233. Суханова Н.Н., Лебедев И.Н., Никитина Т.В., Саженова Е.А., Назаренко С.А. Структура хромосомных нарушений у 552 спонтанных абортусов Томской популяции // Медицинская генетика. – 2002. – Т. 1, № 6. – С. 271–276.

234. Сычева Л.П. Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кариологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6, № 11 (65). – С. 3–11.

235. Тараненко Н.А., Ефимова Н.В. Биомониторинг формальдегида в пробах мочи детского населения Иркутской области // Гигиена и санитария. 2007. – С. 73–75.

236. Ткачук В.А. Нанотехнологии и медицина // Российские нанотехнологии. – 2009. – Т. 4, № 7–8. – С. 9–11.

237. Токсикологическая химия. Аналитическая токсикология: учебник / под. ред. Р.У. Хабриева, Н.И. Калетиной. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

238. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие для вузов / под ред. Н.И. Калетиной. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. – 1016 с.

239. Толмачева Е.Н., Назаренко Л.П., Корягина О.Ю., Пикаревская И.В. [и др.]. Эффективность цитогенетической и молекулярной диагностики синдрома ломкой X-хромосомы у умственно отсталых больных Западно-Сибирского региона России // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 212–217.

240. Укыбасова Т.М. Особенности гормональных изменений в системе «мать–плацента–плод» в условиях воздействия соединений хрома // Эколого-гигиенические аспекты охраны окружающей среды и здоровья человека. – Алматы, 1994. – С. 213–217.

241. Ушакова Г.А., Рец Ю.В. Регуляторные и адаптационные процессы в системе «мать–плацента–плод» при гестозе различной степени тяжести // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 11–16.

242. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

243. Фраш В.Н., Ванчугова Н.Н. Микроядерный тест как краткосрочный метод выявления потенциальной онкогенности

различных групп химических веществ // Экспер. онкология. – 1991. – Т. 9, № 2. – С. 8–14.

244. Харченко Т.Н., Андреева С.К. Гонадотоксическое действие ацетата свинца в эксперименте на белых крысах // Доклады АН УССР. – 1987. – Т. 6, № 5. – 81 с.

245. Хрипач Л.В., Князева Т.Д., Скворцова Н.С., Корсунская И.М. [и др.] Методологическая схема обследования городского населения с многоуровневыми оценками экспозиции загрязнителями атмосферного воздуха // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 65–67.

246. Цаллагова Л.В., Гаглоева Л.Н. Значение диагностики нарушений функции фетоплацентарной системы для профилактики патологии плода и новорожденного у женщин – работниц предприятий цветной металлургии // Актуальные проблемы перинатологии: материалы науч.-практ. конф. – Анапа, 2002. – С. 97–99.

247. Цитогенетические методы исследования хромосом человека: метод. рекомендации. – Киев, 2003. – 25 с.

248. Черемных А.Д., Лебедев И.Н., Суханова Н.Н., Назаренко С.А. Применение метода сравнительной геномной гибридизации в молекулярной цитогенетике человека // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4, № 5. – С. 217.

249. Четыркин Е.М. Статистические методы прогнозирования. – М.: Статистика, 1977. – 356 с.

250. Чижов А.Я. Современные проблемы экологической патологии человека: учебное пособие. – М.: РУДН, 2008. – 611 с.

251. Чшиева Ф.Т., Чопикашвили Л.В. Цитогенетическое обследование жителей республики Северная Осетия-Алания с нарушением репродуктивной функции // Известия Самарского научного центра РАН. – 2012. – Т. 14, № 5 (2). – С. 498–500.

252. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие. – М.: МЕД-пресс-информ, 2004. – Т. 1. – 608 с.

253. Шапкайц В.А. Медико-социальные, клинические и организационные проблемы формирования здоровья детей в пренатальном периоде и при жизни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.33. – СПб., 2001. – 41 с.

254. Шаронин В.О. Роль молекулярно-цитогенетических исследований хромосомных аномалий соматических и половых клеток при нарушении репродуктивной системы у пациентов мужского пола: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.15. – М., 1998. – 23 с.

255. Шарькин А.С. Врожденные пороки сердца: руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. – М.: Теремок, 2005. – С. 345–354.

256. Шарькин А.С. Пропалс митрального клапана: новый взгляд на старую патологию // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 6. – С. 11–18.

257. Шмитова Л.А. Содержание хрома (VI) в биологических субстратах беременных и родильниц, занятых в производстве хромовых соединений // Гигиена труда и профзаболевания. – 1980. – № 2. – С. 33–35.

258. Энергетическая стратегия России на период до 2030 года: Распоряжение Правительства РФ от 13.11.2009 № 1715-р.

259. Юдина Т.В., Ракитский В.Н., Егорова М.В., Федорова Н.Е. Критериальные показатели антиоксидантного статуса в проблеме донозологической диагностики // Гигиена и санитария. – 2000. – № 5. – С. 61–63.

260. Юрченко В.В., Журков В.С., Кривцова Е.К. [и др.]. Частота клеток с микроядрами и другими ядерными аномалиями в слизистой оболочке щеки детей // Среда обитания и здоровье детского населения: сб. науч. тр. всерос. науч.-практ. конф. – Оренбург, 2003. – С. 27–29.

261. Юрченко В.В., Подольская М.А., Ингель Ф.И. Микроядерный тест на буккальных эпителиоцитах человека // Полиорганный микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях. – М.: Гениус, 2007. – С. 220–267.

262. Юрченко В.В., Сычева Л.П., Ревазова Ю.А., Ревич Б.А., Журков В.С. Анализ частоты микроядер и ядерных аномалий в эпителиальных клетках слизистой щеки у женщин, контактирующих с диоксинами // Токсикологический вестник. – 2000. – № 3. – С. 2–6.

263. Якупова А.Х. Особенности репродуктивного здоровья работниц современных производств органического синтеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.04. – М., 2011. – 23 с.

264. Ярушкин В.Ю. Тяжелые металлы в биологической системе мать-новорожденный в условиях техногенной биохимической провинции // Гигиена и санитария. – 1992. – № 5–6. – С. 13–15.

265. Яшин А., Яшин Я. Высокоэффективная жидкостная хроматография маркеров окислительного стресса // Аналитика. – 2011 (1). – № 1. – С. 34–43.

266. Addendum to the toxicological profile for formaldehyde / Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine. – Atlanta, 2010. – 142 p.

267. Adler J. Germ cell sensitivity in mammals // Mutagens in our Environment. Proceedings of the 12th Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society. – New York, 1982. – P. 137–148.

268. Arpino C., Brescianini S., Robert E. [et al.]. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE) // *Epilepsia*. – 2000. – Vol. 41 (11). – P. 1436–1443.

269. Barbara J. Trask, Human Cytogenetics: 46 Chromosomes, 46 Years and Counting // *Nature reviews*. – 2002. – Vol. 3. – P. 769–778.

270. Bartsch H., Nair J. New DNA – based biomarkers for oxidative stress and cancer chemoprevention studies // *Eur. J. Cancer*. – 2000. – Vol. 36. – P. 1229–1234.

271. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures // *Physiol. Rev*. – 1998. – Vol. 78. – P. 547–581.

272. Bell E., Hertz-Picciotto I., Beuamont J. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies // *Epidemiology*. – 2001. – Vol. 12 (2). – P. 148–156.

273. Bender M.A., Preston R.J., Leonard R.C., Pyatt B.E., Gooch P.C. Shelby MD Chromosomal aberration and sister-chromatid exchange frequencies in peripheral blood lymphocytes of a large human population sample // *Mutat. Res*. – 1988. – Vol. 204, № 3. – P. 421–433.

274. Benzene in Drinking Water: Document for Public Comment, prepared by the Federal-Provincial-Territorial Committee on Drinking Water. – Canada, 2007. – 46 p.

275. Bianchi F., Cianciulli D., Pierini A. [et al.]. Congenital malformations and maternal occupation: a registry based case-control study // *Occup Environ Med.* – 1997. – Vol. 54, № 4. – P. 223–228.

276. Birth defect risk factor series: 47.XYY // Department of State Health Services. Birth Defects Epidemiology and Surveillance. – Tehas, 2005. – 5 p.

277. Bonassi S., Ugolini D., Kirsch-Volders M. [et al.]. Human population studies with cytogenetic biomarkers: Review of the literature and future prospectives // *Environmental and Molecular Mutagenesis.* – 2005. – Vol. 45. – P. 258–270.

278. Bonatti S., Lohman P.H., Berends F. [et al.]. Human MicroNucleus Project: International Database Comparison for Results With the Cytokinesis Block Micronucleus Assay in Human Lymphocytes: I. Effect of Laboratory Protocol, Scoring Criteria, and Host Factors on the Frequency of Micronuclei // *Environmental and Molecular Mutagenesis.* – 2001. – Vol. 37. – P. 31–45.

279. Bove F., Fulcomer M., Klotz J. Public drinking water contamination and birth outcomes // *American Journal of Epidemiology.* – 1995. – № 141. – P. 850–862.

280. Bronzetti G., Galli A., Boccardo P., Del Carratore R., Edel J., Sabbioni E. Genetic effects of trivalent chromium on *Saccharomyces cerevisiae* // *Sci. Total Environ.* – 1988. – Vol. 71, № 3. – P. 570.

281. Burgaz S., Cakmak G., Erdem O., Yilmaz M., Karakaya A.E., Micronuclei frequencies in exfoliated nasal mucosa cells from pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde // *Neoplasma.* – 2001. – Vol. 48 (2). – P. 144–147.

282. Burgaz S., Erdem O., Cakmak G. [et al.]. Cytogenetic analysis of buccal cells from shoe-workers and pathology and anatomy laboratory workers exposed to n-hexane, toluene, methyl ethyl ketone and formaldehyde // *Biomarkers.* – 2002. – Vol. 7 (2). – P. 151–161.

283. Burgaz S., Karahalil B., Canhi Z., Terzioglu F. [et al.]. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2002. – Vol. 21. – P. 129–135.
284. Canadian Environmental Protection Act, 1999 Annual Report for April 2011 to March 2012 [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.ec.gc.ca> (дата обращения: 11.06.2013).
285. Carlsen E., Giwermann A., Keiding N. [et al.]. Evidence of decreasing quality of semen during the past 50 years // *Br. Med. J.* – 1992. – Vol. 305. – P. 609–613.
286. Carlzolari E., Bianchi E., Dolk H. [et al.]. Congenital malformations in 100000 consecutive birth in Emilia Romanda Nothern Italy: comparison with EUROCAT data // *Eur. J. Epidemiol.* – 1987. – Vol. 3. – P. 423–430.
287. Carrano A.V., Natarajan A.T. Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques // *Mutat. Res.* – 1988. – Vol. 204. – P. 379–406.
288. Caspersson, T., Zech, L., Modest, E. J., Foley, G. E., [et al.]. Chromosome studies in man: past achievements and recent advances// *Exp. Cell. Res.* – 1969. – № 58. – P. 128–140.
289. Cedergren M.I., Selbing A.J., Kallen B.A. Risk factors for cardiovascular malformation – a study based on prospectively collected data // *Scand. J. Work Environ. Health.* – 2002. – Vol. 28 (1). – P. 12–17.
290. Chen C.W., Shih T.S., Li C.C., Chou J.J. High performance liquid chromatographic determination of 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid as a marker of occupational exposure to carbon disulfide // *Chromatographia.* – 2001. – Vol. 53, № 11/12. – P. 665–668.
291. Cheng M., Kligerman A.D. Evaluation of the genotoxicity of cresols using sister-chromatid exchange (SCE) // *Carcinogenesis.* – 1984. – № 16. – P. 1963–1969.
292. Concise International Chemical Assessment Document 40. Formaldehyde. – Geneva: World Health Organization, 2002.
293. Correa-Villaseanor A., Wilson P.D., Loffredo C. [et al.]. Cardiovascular malformation and prenatal environmental exposures // *Pediatr. Res.* – 1991. – Vol. 29 (4 Pt 2). – P. 17A.

294. Dalle-Donne I., Rossi R., Colombo R. [et al.]. Biomarkers of oxidative damage in human disease // *Clin. Chem.* – 2006. – Vol. 32. – P. 601–623.

295. David C. Lowe and Ulrich Schmidt. Formaldehyde. (HCHO) Measurements in the Nonurban Atmosphere // *J. of Geophysical research.* – 1983. – Vol. 88, № C15. – P. 10.844–10.858.

296. Decaprio A.P. Biomarkers: coming of age for environmental health and risk assessment // *Environ. Sci. Technol.* – 1997. – № 31. – P. 1837–1848.

297. Deutsch E.W., Eng J.K., Zhang H. [et al.]. Human plasma peptide atlas // *Proteomics.* – 2005. – № 5. – P. 3497–3500.

298. Dhooge W., Van Larebeke N., Comhaire F., Kaufman J.M. Reproductive parameters of community-dwelling men from 2 regions in flanders are associated with the consumption of self-grown vegetables // *J. Androl.* – 2007. – Vol. 28 (6). – P. 836–846

299. Dimich-Ward H., Hertzman C., Teschke K., Hershler R., Marion S.A., Ostry A. [et al.]. Reproductive effects of paternal exposure to chlorophenolate wood preservatives in the sawmill industry // *Scand. J. Work Environ. Health.* – 1996. – Vol. 22 (4). – P. 267–273.

300. Dolk H., Goyens S., Lechat M.F. EUROCAT registry description 1979–1990. – Brussels, 1991.

301. Draft Toxicological Profile for Cadmium: U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine. – Atlanta, 2008. – 454 p.

302. Draft Toxicological Profile for Chromium: U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine. – Atlanta, 2008. – 520 p.

303. Drasch G., Syversen I., Hoff H. [et al.]. Mercury burden of human fetal and infant tissue // *Eur. J. Pediatr.* – 1994. – Vol. 153. – P. 607–610.

304. Elias Z., Schneider O., Aubry F., Daniere M.C., Poirot O., Sister chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells treated

with the trivalent chromium compounds, chromic chloride and chromic oxide // *Carcinogenesis*. – 1983. – № 4. – P. 604–611.

305. Engel L.S., O'Meara E.S., Schwartz S.M. Maternal occupation in agriculture and risk of limb defects in Washington State, 1980–1993 // *Scand. J. Work Environ. Health*. – 2000. – Vol. 26 (3). – P. 193–198.

306. Estimated Use of Water in the United States in 2005: USGS Circular 1344 [Электронный ресурс]. – URL: www.water.usgs.gov/watuse/data/2005 (дата обращения: 11.03.2013)

307. EUROCAT. Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980–1999. Ed. by EUROCAT working group, 2002. – Univ. of Ulster. – 280 p.

308. European Standards Committee on Oxidative DNA Damage (ESCODD). Measurement of DNA oxidation in human cells by chromatographic and enzymic methods // *Free Radical Biol. Med.* – 2003. – Vol. 34. – P. 1089–1099.

309. Evans H.J. Storage enhances chromosome damage after exposure of human leukocytes to mitomycin C // *Nature*. – 1980. – P. 370–372.

310. Farrell R.P., Jbddd R.S., Lay P.A., Dixon N.E., Baker R.S., Bonin A.M. Chromium (V) induced cleavage of DNA: are chromium (V) complexes in chromium (V) – induced cancers? // *Chem. Res. Toxicol.* – 1989. – Vol. 2, № 4. – P. 227–229.

311. Fenech M. Nutrition and genome health // *Forum Nutr.* – 2007. – Vol. 60. – P. 49–65.

312. Ferech M., Holland N., Chang W.P. [et al.]. The Human Micronucleus Project – an international collaborative study on the use of micronucleus technique for measuring DNA damage in humans // *Mutat. Res.* – 1999. – Vol. 428. – P. 271–282.

313. Ferencz C., Correa-Villasenor A., Rubin J.D. [et al.]. The epidemiology of cardiovascular malformations (CVM): ten years later // *Teratology*. – 1991. – Vol. 43, № 5. – P. 450 p.

314. Fujii J., Iuchi Y., Okada F. Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2004. – № 2. – P. 12–18.

315. Gilani S.H., Alibhai Y. Teratogenicity of metals to chick embryos // *J. Toxicol. Environ. Health.* – 1990. – Vol. 30. – № 1. – P. 23–31.

316. Goetz P., Sram R.J., Dohnalova J. Relationship between experimental results in mammals and man // *Mutat. Res.* – 1975. – Vol. 31, № 2. – P. 273–278.

317. Goncalves J., Rocha T., Vale F. [et al.]. Delineation of genetic basis of azoospermia // *Eur. J. Hum. Genet.* – 1996. – № 4S1. – P. 21.

318. Guillette E., Meza M., Aguilar M. [et al.]. An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico // *Environmental Health Perspectives.* – 1998. – Vol. 106, № 6. – P. 347–353.

319. Hagmar L., Bonassi S., Stromberg U. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH) // *Cancer Res.* – 1998. – № 58. – P. 4117–4121.

320. Hattemer-Frey H.A. Human exposure to dioxin // *Sci. Total Environ.* – 1991. – Vol. 104 (1–2), № 97. – P. 127.

321. Hauser R., Williams P., Altshul L., Calafat A.M. Evidence of interaction between polychlorinated biphenyls and phthalates in relation to human sperm motility // *Environmental Health Perspectives.* – 2005. – Vol. 113, № 1. – P. 425–130.

322. Hawkey L.C., Cacioppo J.T. Stress and the aging immune system // *Brain, Behavior and Immunity.* – 2004. – Vol. 18. – P. 114–119.

323. Heddle J.A., Salamone M.F. Chromosomal aberrations and bone marrow toxicity in vitro // *Environ Health Perspect.* – 1981. – Vol. 39. – P. 23–27.

324. Hogstedt B., Gullberg B., Mitelman F., Skerving S. Micronuclei and chromosome aberrations in bone marrow cells of humans exposed mainly to petroleum vapors // *Hereditas.* – 1981. – Vol. 94, № 2. – P. 179–187.

325. Hoogland C., Sanchez J.C., Walther D. [et al.] Two dimensional electrophoresis resources available from ExPASy // *Electrophoresis.* – 1999. – № 20. – P. 3568–3571.

326. Hovatta O., Venäläinen E.R., Kuusimäki L. [et al.]. Aluminium, lead and cadmium concentration in seminal plasma and spermatozoa, and semen quality in Finish men // *Hum Reprod.* – 1998. – № 13. – P. 115–119.

327. Hsu L., Benn O., Tannenbaum H., Perlis T., Carlson A. Chromosomal polymorphisms of 1, 9, 16 and Y in major ethnic groups: A large prenatal study // *Am J. Med. Genet.* – 1987. – № 26. – P. 95–101.

328. Huber R., Bauchinger M. Development and perspectives of the human lymphocytes micronucleus assay // *Advances in Mutagenesis Research.* – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – P. 89–104.

329. Human Health Criteria: Methylmercury Water Quality Criterion // *Guidance for Implementing.* – EPA, 2001. – 221 p.

330. Hwang B.F., Magnus P. Jaakkola J.J. Risk of specific birth defects in relation to chlorination and the amount of natural organic matter in the water supply // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 156 (4). – P. 374–82.

331. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Overall Evaluations of Carcinogenicity // International Agency for Research on Cancer. – WHO. – 100C (2012). – P. 121–218.

332. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Overall Evaluations of Carcinogenicity // International Agency for Research on Cancer. – WHO. – Vol. 52 (1991). – P. 179–212.

333. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Overall Evaluations of Carcinogenicity // International Agency for Research on Cancer. – WHO. – Vol. 71 (1999). – P. 829–864.

334. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Overall Evaluations of Carcinogenicity // International Agency for Research on Cancer. – WHO. – Vol. 88 (2006). – P. 39–325.

335. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. – WHO, 2006. – Vol. 88. – 478 pp.

336. Kallen B. Population surveillans of congenital malformations/ Possibilities and limitation // *Acta Pediatr. Scand.* – 1989. – Vol. 78. – P. 657–663.

337. Kanata S. A sytogenetic study of heavy mental retardates. A cytogenetic study on 114 karyotypes with banding techniques and incidence of chromosome abnormalities. Hirochima // *J. Med. Sci.* – 1986. – Vol. 35, № 3. – P. 271–277.

338. Kasai Y., Hyodo H., Ikoma Y., Yano M. Broccoli and recombinant ACC oxidase // *Bot. Bull. Acad. Sin.* – 1998. – № 39. – P. 225–230.

339. Kimbrough R.D. Kimbrough R.D., Mahaffey K.R., Grandjean P., Rutstein D.D. Clinical Effects of Environmental Chemicals // *A Software Approach to Etiological Diagnosis: II-New York*, 1989. – P. 256.

340. Klinberg M.A., Papier C.M., Jacob H. Birth defects monitoring // *Am J. Indust. Medicine.* – 1983. – № 4. – P. 309–328.

341. Kozer E., Costei A., Boskovic R. [et al.]. Association of aspirin consumption during the first trimester of pregnancy with congenital anomalies: a meta-analysis // *Pediatr. Res.* – 2002. – Vol. 51 (4 Pt 2). – P. 68A–69A.

342. Landrigan P.J., Schechter C.B., Lipton J.M., Fahs M.C., Schwartz J. Environmental pollutants and disease in American children: estimates of morbidity, mortality, and costs for lead poisoning, asthma, cancer, and developmental disabilities // *Environmental Health Perspectives.* – 2002. – Vol. 110, № 7. – P. 721–728.

343. Lechat M.F., Dolk H. Registries of Congenital Anomalies // *EURO-CAT.* – 1993. – P. 153–157.

344. Lucero L., Pastor S., Suarez S., Durban R. [et al.]. Cytogenetic biomonitoring of Spanish greenhouse workers exposed to pesticides: micronuclei analysis in peripheral blood lymphocytes and buccal epithelial cells // *Mutat. Res.* – 2000. – Vol. 464. – P. 255–262.

345. Matalon S., Schechtman S., Goldzweig G. [et al.]. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures // *Reprod. Toxicol.* – 2002. – Vol. 16, № 1. – P. 9–17.

346. McDonald A.D., McDonald J.C., Armstrong B., Cherry N., Cote R. [et al.]. Congenital defects and work in pregnancy // *British Journal of Industrial Medicine*. – 1988. – № 45. – P. 581–588.
347. Mecdeky B., Shettler T. Birth Defect Research for Children // *Science and Environmental Health Network*, 2004. – URL: <http://Healthandenvaroment.org> (дата обращения: 21.03.2013).
348. Mekdeci B. Birth Defect Research for Children. – 2004 [Электронный ресурс]. – URL: <http://Healthandenvaroment.org> (дата обращения: 21.03.2013)].
349. Misk D.E., Kuick R., Wang H.X. [et al.]. A wide range of protein isoforms in serum and plasma uncovered by a quantitative intact protein analysis system // *Proteomics*. – 2005. – Vol. 5. – P. 3343–3352.
350. Muller R.F., Jong I.D. Emery's elements of medical genetics // *Churchill, Livengstone*. – 2001. – P. 225–237.
351. Nair U, Obe G., Nair J., Mara G.B. Evaluation of frequency of micronucleated oral mucosa cells as a marker for genotoxic damage in chewers of betel quid with or without tobacco // *Mutat. Res*. – 1991. – Vol. 261, № 2. – P. 163–168.
352. National Research Council. Scientific frontiers in developmental toxicology and risk assessment. – Washington DC National: Academy Press, 2000. – 25 p.
353. Nora A.H., Nora J.J. A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure // *Environ Health*. – 1975. – Vol. 30, № 1. – P. 17–21.
354. Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles // *Environmental Health Perspectives*. – 2005. – № 7 (113). – P. 823–839.
355. Ogino K., Wang D.H. Biomarkers of oxidative / Nitrosative stress: an approach to disease prevention. Review // *Acta Med. Okayama*, 2007. – Vol. 61. – P. 181–189.
356. Orioli I.M., Castilla E.E. New associations between prenatal exposures to drugs and malformations // *AM J. Hum. Genet*. – 2000. – Vol. 67 (4 Suppl. 2). – P. 170–175.

357. Orr M.F. Birth defects among children of racial or ethnic minority born to women living in close proximity to hazardous waste sites: NTIS Technical Report (NTIS/PB99-139990). – California, 1999. – 76 p.

358. Orsiere T., Sari-Minodier I., Iarmarcovai G., Bolta A. Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes // *Mutat. Res.* – 2006. – Vol. 605 (1–2). – P. 30–41.

359. Piazza J.R. Frontiers in the use of biomarkers of health in Research on stress and Aging // *J. Gerontology: Psychological Sciences.* – 2010. – Vol. 65B. – P. 513–525.

360. Pinkel D., Straume T., Gray J.W. Cytogenetic analysis using quantitative, high-sens fluorescence hybridization // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1986. – Vol. 83. – P. 2934–2938.

361. Priority Substances List Assessment Report for Formaldehyde. Environment Canada Health. – Canada, 2001. – 25 p.

362. Ravanat J.-L. Measuring Oxidized DNA Lesions Biomarkers of Oxidative Stress: An Analytical Challenge: Scientific reviews // *J. Pharm. Sri.* – 2005. – Vol. 30. – P. 100–113.

363. Roberts R.A., Laskin D.L., Smith C.V., Robertson F.M., Allen E.M., Doorn J.A., Slikker W. [et al.]. Nitrate and oxidative stress in toxicology and disease // *Toxicological sciences*, 2009. – Vol. 112, № 1. – P. 4–16.

364. Roberts S.A., Spreadborough A.R., Bulman B. [et al.]. Heritability of Cellular Radi sensitivity: a marker of low-penetrance predisposition genes in breast cancer? // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 65. – P. 784–794.

365. Rodier P. The early origins of autism // *Scientific American.* – 2000. – № 282. – P. 56–63.

366. Rosin M. The use of the micronucleus test on exfoliated cells to identify anti-clastogenic action in humans: a biological marker for the efficacy of chemopreventive agents // *Mutat. Res.* – 1992. – Vol. 287, № 2. – P. 265–276.

367. Sarto F., Cominato I., Bianchi V., Levis A.G. Increased incidence of chromosomal aberration and sister chromatid exchanges

in workers exposed to chromic acid (CrO_3) in electroplating factories // *Carcinogenesis*. – 1982. – № 3. – P. 1011–1016.

368. Sarto F., Finotto S., Giacomelli L. [et al.]. The micronucleus assay in exfoliated cells of the human buccal mucosa // *Mutagenesis*. – 1987. – Vol. 2, № 1. – P. 11–17.

369. Savitz D., Whelan E., Kleckner R. Effect of parents' occupational exposures on risk of stillbirth, preterm delivery, and small-for-gestational-age infants // *Epidemiology*. – 1989. – № 129. – P. 1201–1218.

370. Schlegel R., MacGregor J.T., Everson R. Assessment of cytology's damage by quantization of micronuclei in human peripheral blood erythrocytes // *Cancer Res*. – 1986. – Vol. 46, № 7. – P. 3717–3721.

371. Schmith W. The micronucleus test // *Mutat. Res*. – 1975. – Vol. 31, № 1. – P. 9–15.

372. Schwanitz G., Lehnert G., Gebhart E. Chromosome damage after occupational exposure to lead // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1970. – № 95 (32). – P. 1636–41.

373. Screening tests in chemical carcinogenesis / *Proceedings of a Workshop organized by IARC and the CEC*. – Brussels: IARC Sci. Publ., 1975. – № 12.

374. Sevan'kaev A.V., Khvostunov I.K., Lloyd D.C., Voisen Ph., Golub E.V., Nadejina N.M., Nugis V.Yu., Sidorov O.S., Skvortsov V.G. The suitability of FISH chromosome painting and ESR-spectroscopy of tooth enamel assays for retrospective dose reconstruction // *J. Radiat. Res*. – 2006. – Vol. 47. – Suppl. – P. A75–A80.

375. Shaffer L.G., Tommerup N. An international system cytogenetic nomenclature. – Basel, 2005. – 130 p.

376. Shaham J., Gurvich R., Kaufman Z. Sister chromatid exchange in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde // *Mutation Res*. – 2002. – Vol. 514 (1–2). – P. 115–123.

377. Shepard T.H. *Catalog of Teratogenic Agents*. – Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1980. – 410 c.

378. Snow E.T., Xu L.-S. Effects of chromium (III) on DNA replication in vitro. – *Biol. Trace Elem. Rep.* – 1989. – 21 Complete. – P. 61–71.

379. Speit G., Schmid O., Frohler-Keller M., Lang I., Triebig G. Assessment of local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronucleus test with exfoliated buccal mucosa cells // *Mutat. Res.* – 2007. – Vol. 627. – P. 129–135.

380. Speit G., Schutz P., Hogel J. Characterization of the genotoxic potential of formaldehyde in V79 cells // *Mutagenesis.* – 2007b. – Vol. 22 (6). – P. 387–394.

381. Staessen J.A., Roels H.A., Emelianov D. [et al.]. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group // *Lancet.* – 1999. – № 353. – P. 1140–1144.

382. Stewart P., Reihman J., Lonky E. [et al.]. Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg // *Neurotoxicol Teratol.* – 2003. – Vol. 25, № 1. – P. 11–22.

383. Stich H.F., Acton A.B., Paicic B. Towards an automatized micronucleus assay as an internal dosimeter for carcinogen-exposed Human population groups // *Recent Results in Cancer Res.* – 1990. – Vol. 120, № 1. – P. 94–108.

384. Stich H.F., Rosin M.P. Micronuclei in exfoliated human cells as a tool for studies in cancer risk and cancer interventions // *Cancer Lett.* – 1984. – Vol. 22, № 3. – P. 241–253.

385. Stich H.F., Stich W., Parida B.B. Elevated frequency of micro nucleated cells in the buccal mucosa of individuals at high risk for oral cancer // *Cancer Lett.* – 1982. – Vol. 17, № 2. – P. 125–134.

386. Sul Y.T., Johansson C., Wennerberg A., Cho L.R., Chang B.S., Albrektsson T. Optimum surface properties of oxidized implants for reinforcement of osseointegration: surface chemistry, oxide thickness, porosity, roughness, and crystal structure // *The International journal of oral & maxillofacial implants.* – 2005. – Vol. 20. – P. 349–359.

387. Sumner A.T., Jacqueline A.R., Evans H.J. Distinguishing between X, Y and YY-bearing Human Spermatozoa by Fluorescence and DNA Content // *Nature new biology.* – 1971. – Vol. 229. – P. 231–233.

388. Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L. The Question of Declining Sperm Density Revisited: An Analysis of 101 Studies Published 1934–1996 // *Environmental Health Perspectives*. – 2000. – Vol. 108, № 10. – P. 961–966.

389. Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data // *Environmental Health Perspectives*. – 1997. – Vol. 105, № 11. – P. 1228–1232.

390. Sycheva L.P. Citogenetic analysis of buccal, nasal and urotelial human cells // *From Genes to Molecular Epidemiology 36th Annual Meeting of the EEMS*. – Prague, 2006. – P. 151.

391. Tolbert P.E., Shy C.M., Allen J.W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: a field test in snuff users // *Am. J. Epid.* – 1991. – Vol. 134, № 8. – P. 840–850.

392. Tolbert P.E., Shy C.M., Allen J.W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development // *Mut. Res.* – 1992. – Vol. 271. – P. 69–77.

393. Toxicological profile for benzene / U.S. Department of health and human services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – Atlanta, 2007. – 377 p.

394. Toxicological profile for Ethylbenzene / U.S. Department of Health and human services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – Atlanta, 2010. – 260 p.

395. Toxicological Profile for Lead / Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine. – Atlanta, 2005. – 525 p.

396. Toxicological Profile for Nickel: U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine. – Atlanta, 2005. – 351 p.

397. Toxicological Profile for Styrene: U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – Atlanta, 2010. – 236 p.

398. Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literatute data to identify reference values // *Clin. Chem.* – 1988. – 34/3. – P. 474–481.

399. Tremoliers J. Air pollution and daily mortality: associations with particulates and acid aerosols // *Can. nutr. diet.* – 1976. – Vol. 11. – P. 107–110.

400. Valavanidis A., Vlachogianni T. and Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdC): A Critical Biomarker of oxidative stress and carcinogenesis // *J. of Environmental Science and Health Part.* – 2009. – Vol. 27. – P. 120–139.

401. Vasudcva N., Anand C. Cytogenic evaluation of medical students exposed to formaldehyde vapor in the gross anatomy dissection level // *J. Am. Coll. Health.* – 1996. – № 44. – P. 177–179.

402. Vinceti M., Rovesti S., Bergomi M. [et al.]. Risk of birth defects in a population exposed to environmental lead pollution // *Sci. Total Environ.* – 2001. – Vol. 278 (1–3). – P. 23–30.

403. Vorsanova S.G., Beresheva A.K., Demidova L.A., Kolutii A.D. [et al.]. Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of chromosomal anomalies and variants in children inhabiting regions of Russia polluted after Chernobyl accident // *Chromosome Research.* – 2001. – Vol. 9, № 1. – P. 187.

404. Wang Qi-hua. Congenital malformation study with «case-inspection» method // *Clin. J. Epidemiol.* – 1990. – Vol. 11, № 4. – P. 235–278.

405. Werler M., Mitchell A., Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis // *Teratology.* – 1992. – Vol. 45, № 4. – P. 361–367.

406. Wood S.G., Gedik C.M., Vaughan N.J., Collins A.R. Measurement of 8-oxo-deoxyguanosine in lymphocytes, cultured cells and tissue samples by HPLC with electrochemical detection // N.J.: Humana Press Inc. Totowa, 2000. – P. 171–178.

407. Yang Y., Xi Z., Chao F. [et al.]. Effects of formaldehyde inhalation on lung of rats // *Biomed. Environ. Sci.* – 2005. – Vol. 18 (3). – P. 164–168.

408. Ye X., Kuklenyik Z., Needham L.L., Calafat A.M. Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem

mass spectrometry // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2005. – Vol. 383 (4). – P. 638–644.

409. Yin M.J., Yamamoto Y., Gaynor R.B. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of $\text{I}\kappa\text{B-}\beta$ // *Nature*. – 1999. – Vol. 396. – P. 77–80.

410. Zierler S., Theodore M., Cohen A. [et al.]. Chemical quality of maternal drinking water and congenital heart disease // *Epidemiology*. – 1988. – Vol. 17, № 3. – P. 589–594.

Научное издание

**Н.В. Зайцева, М.А. Землянова,
В.Б. Алексеев, С.Г. Щербина**

**ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
И ГИГИЕНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ХРОМОСОМНЫХ
НАРУШЕНИЙ У НАСЕЛЕНИЯ И РАБОТНИКОВ В УСЛОВИЯХ
ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
С МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ
(на примере металлов, ароматических
углеводородов, формальдегида)**

Монография

Редактор и корректор *И.Н. Жеганина*

Подписано в печать 13.08.2013. Формат 70×100/16.
Набор компьютерный. Усл. печ. л. 17,9.
Тираж 100 экз. Заказ № 78/2013.

Отпечатано в типографии «Книжный формат».
Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Рабкоровская, 23.